

414888



P.- 54.394

Case A 389

Int. Cl. C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

con domicilio en 183-193 Euston Road, Londres, N.W.1.,
Inglaterra.

por: "METODO DE PREPARAR COMPUESTOS TRICICLICOS DE AZUFRE
ANTIALERGICOS".

(Clase Internacional G07d, A61k)

4-4888



El invento se refiere a compuestos tricíclicos que tienen propiedades medicinales, la síntesis de los compuestos y su adaptación para uso en medicina.

Se ha encontrado que los compuestos tricíclicos de fórmula I, según se define más adelante, son activos en los mamíferos y en las preparaciones para los mamíferos in vitro en calidad de inhibidores de reacciones alérgicas asociadas con anticuerpos reactivos de la clase responsable del asma en el hombre, y que este efecto es atribuible a la supresión de la liberación de mediadores anafilácticos.

En la fórmula I, Z^1 es un sustituyente en la posición 1, 2, 3 ó 4 y es carboxilo, 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo, ó 5-(2-alcohol)tetrazolilo en el cual los grupos alcohol tienen 1 a 6 átomos de carbono y están cada uno de ellos sustituidos opcionalmente por un grupo hidroxilo, un grupo básico o ácido; Z^2 es hidrógeno o un sustituyente en la posición 5, 6, 7 u 8 seleccionado de los valores del grupo Z^1 que se han definido anteriormente o es alcoholisulfonilo, alcoholisulfinilo, tioalcoholo, amino, acilamino, nitro, ciano, halógeno preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcoholo o alcoxi, en donde el resto "alcoholo" de cada uno de los grupos acilo, alcoholo, alcoxi, tioalcoholo, acilamino, alcoholisulfinilo y alcoholisulfonilo tiene 1 a 6

414888

12



átomos de carbono; y

Z^3 representa un enlace o es carbonilo, oxígeno, azufre, sulfóxido o metileno;

5 junto con las sales de dichos compuestos y cuando al menos uno de Z^1 y Z^2 es un grupo carboxilo, los ésteres y amidas de dichos compuestos.

10 La actividad de inhibición de los compuestos de la fórmula I ha sido demostrada: (a) en ensayos que emplean la respuesta de anafilaxis cutánea pasiva (ensayo ACP), en el cual se mide la reacción en la piel producida como resultado de la interacción entre el antígeno específico inyectado intravenosamente y el anticuerpo reactivo fijado en las células inyectado previamente en la piel de un mamífero (véase por ejemplo Z. Ovary; Fedn. Proc. Am Soc. exp. Biol. 24, 94 (1965)),
15 (b) por medida de la cantidad de histamina liberada después de la inoculación del antígeno de las células del árbol peritoneal de ratas sensibilizadas activamente (véase por ejemplo, 1. Acta Pharmacol. et Toxicol. 30,
20 supp. 1 (1971), 2. Thorax, 27/1, 38 (1972), y (c) por medida de la histamina liberada de tejido de pulmón humano picado sensibilizado in vitro con anticuerpos reactivos cuando se inocula con el antígeno homólogo (Br. med. J. 3, 272 (1968)). La actividad de los ácidos de
25 fórmula I ha sido demostrada como se ha descrito ante-

414888

12



riormente empleando soluciones del anión.

Por motivos de conveniencia, los compuestos de fórmula I en donde cualquier Z^1 y Z^2 es o son ambos un grupo carboxilato de alcohol, son denominados de aquí en adelante como "ésteres" de fórmula I. Similarmente las referencias a "amidas" de fórmula I deben entenderse como referencias a los compuestos de fórmula I en donde uno o ambos de Z^1 y Z^2 es una carboxamida o opcionalmente sustituida, y las referencias a "sales" de fórmula I significarán sales de fórmula I en donde uno o ambos de Z^1 y Z^2 es una sal del ácido.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalino-térreos, tales como sales de magnesio y calcio, y sales de bases orgánicas, por ejemplo, sales de aminas derivadas de mono-, di-, o tri-alcohol inferior o alcohol inferior-aminas tales como la trietanolamina y la dietilaminoetilamina y sales con aminas heterocíclicas tales como piperidina, piridina, piperazina y morfolina. Especialmente valiosas para administración por vía intravenosa y pulmonar son las sales solubles en agua, lo más preferiblemente las que tienen una solubilidad en agua de al menos 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Para los fines de administración en medi-

414888

12



cina, el grupo de sal carboxilato puede ser una sal de cualquier catión farmacéuticamente aceptable, puesto que la actividad farmacológica de las sales está asociada con el anión.

5 Las amidas adecuadas incluyen amidas derivadas de aminas primarias o secundarias, alifáticas tales como N-alcohol y N,N-dialcohol-aminas por ejemplo dietilamina. Los ésteres adecuados incluyen ésteres derivados de alcoholes alcohólicos. Los restos de alcoholo de los ésteres alcohólicos y las N-alcohol y N,N-dialcohol-carboxamidas, preferiblemente tienen cada uno de ellos de 1 a 6 átomos de carbono, más deseablemente 1 a 4 átomos de carbono.

15 Cada uno de los restos de alcoholo de los ésteres, los alcoholotetrazoles y las amidas está opcionalmente sustituido por al menos sustituyente hidroxilo, ácido o básico. Los sustituyentes básicos adecuados incluyen grupos amino opcionalmente sustituidos por uno ó dos grupos alcoholo y grupos amino heterocíclicos tales como piperidina o morfolina. Los ésteres y las amidas que tienen sustituyentes básicos así como las amidas propiamente dichas pueden estar en la forma de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

20 Los sustituyentes ácidos adecuados incluyen grupos 5-tetrazolilo y grupos carboxilo, y sus sa-

414888



les farmacéuticamente aceptables.

Incluidos dentro del alcance de los compues-
tos de fórmula I están los compuestos tricíclicos de
fórmula III en donde Z^1 es un sustituyente en la posi-
5 ción 1, 2, 3 ó 4 y es un grupo carboxilo, un grupo de
sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcoholo en don-
de el resto de alcoholo tiene 1 a 6, preferiblemente 1
a 4 átomos de carbono, un grupo carboxamida opcionálmén-
te sustituido en N por alcoholo que tiene 1 a 6, prefe-
10 riblemente 1 a 4 átomos de carbono, un grupo 5-tetrazo-
lilo, un grupo de sal de 5-tetrazolilo, un grupo de 5-
-(1-alcohol)tetrazolilo o un grupo 5-(2-alcohol)tetrazo-
lilo en el cual los grupos alcoholo tienen 1 a 6 átomos
de carbono y están sustituidos opcionalmente cada uno
15 de ellos por un grupo básico;

Z^2 es hidrógeno o un sustituyente en la
posición 5, 6, 7 u 8 y tiene los mismos valores que el
grupo Z^1 que se han definido anteriormente o es un gru-
po alcoholisulfonilo, un grupo alcoholisulfinilo, un gru-
20 po tioalcoholo, un grupo amino, un grupo acilamino, un
grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un
grupo acilo, un grupo alcoholo o un grupo alcoxi en don-
de el resto "alcoholo" de cada uno de los grupos acilo,
alcoholo, alcoxi, tioalcoholo, acilamino, alcoholisulfi-
25 nilo y alcoholisulfonilo tiene 1 a 6 átomos de carbono;

414308



y

Z^3 representa un enlace o es carbonilo, oxígeno, azufre, sulfóxido o metileno.

Los compuestos de sulfona especialmente preferidos de fórmula I incluyen los compuestos tricíclicos de fórmula IV en donde Z^3 es como se ha definido en la fórmula I, y Z^1 se selecciona de un grupo carboxilo, un grupo de sal carboxilato, un grupo de carboxilato de alcoholilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el resto alcoholilo, un grupo carboxamida opcionalmente sustituido en N por un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo 5-tetrazolilo y un grupo de sal de 5-tetrazolilo. Dentro del alcance de la fórmula IV, son particularmente preferidos los compuestos en donde Z^3 es oxígeno o carbonilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen compuestos tricíclicos de fórmula V en donde Z^3 es como se ha definido en la fórmula I, y Z^1 y Z^2 son iguales o diferentes y se seleccionan cada uno de ellos de un grupo carboxilo, un grupo de sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcoholilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxamida opcionalmente sustituido en N por un grupo alcoholilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, un grupo 5-tetrazolilo, y un grupo de sal de 5-tetrazolilo.



Los compuestos de fórmula I que muestran una actividad antialérgica muy elevada por administración oral incluyen 3-carboxitioxantona-10,10-dióxido, 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido, y 2-(5-tetrazolil)fenoxatiin-10,10-dióxido, y sales de estos compuestos especialmente las sales de metal alcalino que incluyen sales de sodio y potasio.

Los compuestos preferidos del presente invento incluyen también compuestos tricíclicos de fórmula II en donde Z^1 es un sustituyente en la posición 3 y es carboxilo o tetrazolilo y Z^2 es hidrógeno o un sustituyente en la posición 5, 6, 7 u 8 seleccionado de los valores del grupo Z^1 que se han definido anteriormente o es nitro, cloro, bromo o alcoholo que tiene 1 a 6 átomos de carbono; sus sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Los nuevos compuestos del presente invento incluyen compuestos tricíclicos de fórmula VI en donde Z^1 es un sustituyente en la posición 1, 2, 3 ó 4 y es carboxilo, 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo, ó 5-(2-alcohol)tetrazolilo en el cual los grupos alcoholo tienen 1 a 6 átomos de carbono y están cada uno de ellos sustituidos opcionalmente por un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido;

Z^3 representa un enlace o es carbonilo,

414888

12



oxígeno, azufre, sulfóxido o metileno; y

Z^2 es hidrógeno cuando:

a) Z^3 es sulfóxido o metileno y Z^1 es como se ha definido anteriormente;

5 b) Z^3 es un enlace o azufre o es oxígeno y Z^1 es carboxilo en la posición 3 ó 2, respectivamente;

o c) Z^3 es como se ha definido al principio anteriormente y Z^1 es un grupo de sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcoholo que tiene 2 a 6, preferiblemente 2-a
10 4 átomos de carbono, 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo o 5-(2-alcohol)tetrazolilo en el cual los grupos alcoholo tienen 1 a 6 átomos de carbono o están sustituidos cada uno de ellos opcionalmente por un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido; o

15 Z^2 es carboxilo cuando:

a) Z^3 es sulfóxido o metileno y Z^1 es como se ha definido al principio anteriormente en esta fórmula; o

b) Z^3 es como se ha definido al principio
20 anteriormente, Z^1 tiene el mismo significado que Z^2 y está en la posición 2 ó 3 con la condición de que cuando Z^1 y Z^2 son ambos carboxilo y Z^3 es un enlace, Z^2 no está en la posición 6 ó 7 cuando Z^1 está en la posición 2 ó 3 respectivamente; o

25 Z^2 es un sustituyente en la posición 5, 6,



7 u 8 y se selecciona de alcohilsulfonilo, alcohilsulfini
nilo, tioalcohilo, amino, acilamino, nitro, ciano, haló
geno, preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcohilo, o
5 alcoxi en donde el resto "alcohilo" de cada uno de los
grupos acilo, alcohilo, alcoxi, tioalcohilo, acilamino,
alcohilsulfonilo y alcohilsulfonilo tiene 1 a 6 átomos
de carbono; junto con las sales de dichos compuestos y
cuando al menos uno de Z^1 y Z^2 es un grupo carboxilo,
sus ésteres o amidas excepto el 7-nitro-2-carboxifeno
10 tona-10,10-dióxido y su amida, el 9-nitro-4-carboxifeno
xatiin-10,10-dióxido, el 8-cloro-2-carboxifeno
xatiin-10,10-dióxido y su éster metílico, y el 8-cloro-3-carboxi
tioxantona-10,10-dióxido.

Los compuestos nuevos preferidos del pre-
15 sente invento incluyen compuestos tricíclicos de fórmula
VII en donde Z^1 es un sustituyente en la posición 3
y es un grupo carboxilo, un grupo de sal carboxilato,
un grupo 5-tetrazolilo, o un grupo de sal de 5-tetrazo
lilo;

20 Z^3 representa un enlace o es carbonilo,
oxígeno, o metileno; y

Z^2 es hidrógeno cuando:

- a) Z^3 es metileno y Z^1 es como se ha definido anterior-
mente;
- 25 b) Z^3 es un enlace y Z^1 es carboxilo, o un grupo de sal

414888



carboxilato; o

c) Z^3 es como se ha definido al principio anteriormente
y Z^1 es un grupo de sal carboxilato,

5-tetrazolilo o un grupo de sal de 5-tetrazolilo;

5 Z^2 es carboxilo, o un grupo de sal carboxilato cuando Z^3 es metileno y Z^1 es como se ha definido al principio anteriormente;

10 Z^2 se selecciona de los valores de Z^1 que se han definido al principio anteriormente cuando Z^1 está en la posición 3 y Z^3 es como se ha definido al principio anteriormente, con la condición de que cuando Z^1 y Z^2 son ambos carboxilo, Z^2 no está en la posición 7 cuando Z^3 es un enlace; o

15 Z^2 es un sustituyente en la posición 5, 6, 7 u 8 y se selecciona de nitro cloro, bromo, y alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; excepto 8-cloro-2-carboxifenoxatiin-10,10-dióxido y su éster metílico y 8-cloro-3-carboxitioxantona-10,10-dióxido.

20 Los nuevos compuestos de fenoxatiin del presente invento incluyen compuestos tricíclicos de fórmula VIII en donde Z^1 es un sustituyente en la posición 2 ó 3 y es carboxilo, 5-tetrazolilo, un grupo de sal de 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo, o 5-(2-alcohol)tetrazolilo en el cual los grupos alcohol tienen 1 a 6
25 átomos de carbono y están sustituidos opcionalmente cada



uno de ellos por un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido, y Z^2 es hidrógeno o un sustituyente en la posición 5, 6, 7 u 8 seleccionado de los valores del grupo Z^1 definido anteriormente o es alcohilsulfonilo, alcohilsulfinilo, tioalcohilo, amino, acilamino, nitro, halógeno preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcoholo, o alcoxi en donde el resto "alcoholo" de cada uno de los grupos acilo, alcoholo, alcoxi, tioalcohilo, acilamino, alcohilsulfinilo y alcohilsulfonilo tiene 1 a 6 átomos de carbono; junto con las sales de dichos compuestos y cuando al menos uno de Z^1 y Z^2 es un grupo carboxilo, sus ésteres y amidas; excepto 2-carboxifenoxatiin-10,10-dióxido, y su carboxamida; 8-cloro-2-carboxi-fenoxatiin-10,10-dióxido; 2,8-dicarboxifenoxatiin-10,10-dióxido; y sus ésteres metílicos.

Los nuevos compuestos de tioxantona-10,10-dióxido del presente invento incluyen compuestos tricíclicos de fórmula IX en donde Z^1 es un sustituyente en la posición 1, 2, 3, ó 4 y es carboxilo, un grupo de sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcoholo en donde el resto alcoholo tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo de sal de 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo ó 5-(2-alcohol)tetrazolilo en el cual los grupos alcoholo tienen de 1 a 6 átomos de carbono y están cada uno de ellos opcionalmente

414888

12



sustituidos por un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido; y Z^2 es hidrógeno o un sustituyente en la posición 5, 6, 7 u 8 y es alcohilsulfonilo, alcohilsulfinilo, tioalcohilo, amino, acilamino, nitro, ciano, halógeno preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcohilo, alcoxi en donde el resto "alcohilo" de cada uno de los grupos acilo, alcohilo, alcoxi, tioalcohilo, acilamino, alcohilsulfinilo y alcohilsulfonilo tiene 1 a 6 átomos de carbono; junto con las sales de dichos compuestos y cuando al menos uno de Z^1 y Z^2 es un grupo carboxilo, sus ésteres y amidas diferentes del 2-carboxitioxantona-10,10-dióxido y su éster metílico; 3-carboxi-tioxantona-10,10-dióxido; 7-nitro-2-carboxitioxantona-10,10-dióxido y su amida; 2,6-dicarboxitioxantona-10,10-dióxido y su éster dimetílico; y 8-cloro-2-carboxitioxantona-10,10-dióxido.

Los nuevos tiantrenos y tioxantenos de fórmula I incluyen compuestos tricíclicos de fórmula X en donde Z^1 es un sustituyente en la posición 1, 2, 3 ó 4 y es carboxilo, 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo, o 5-(2-alcohol)tetrazolilo en el cual los grupos alcohilo tienen de 1 a 6 átomos de carbono y están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos por un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido; Z^2 es hidrógeno o un sustituyente en la posición 5, 6, 7 u 8 y es alcohilsul



1. A 4888

fonilo, alcoholisulfonilo, tioalcoholo, amino, acilamino,
 nitro, ciano, halógeno preferiblemente cloro o bromo,
 acilo, alcoholo, o un grupo alcoxi en donde el resto "al-
 5 cohilo" de cada uno de los grupos acilo, alcoholo, al-
 coxi, tioalcoholo, acilamino, alcoholisulfonilo y alcoholisulfonilo
 tienen 1 a 6 átomos de carbono; y Z^3 es sul-
 fóxido o metileno; junto con sales de dichos compuestos
 y cuando al menos uno de Z^1 y Z^2 es un grupo carboxilo,
 sus ésteres y amidas.

10 Los nuevos compuestos de tetrazolilo y
 sus derivados del presente invento incluyen compuestos
 tricíclicos de fórmula XI en donde Z^1 es un sustituyen-
 te en la posición 1, 2, 3 ó 4 y es 5-tetrazolilo, un
 grupo de sal de 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo
 15 o 5-(2-alcohol)tetrazolilo en el cual los grupos alco-
 hilo tienen 1 a 6 átomos de carbono y están sustituidos
 opcionalmente cada uno de ellos por un grupo hidroxilo
 o un grupo básico o ácido; Z^2 es hidrógeno o un susti-
 tuyente en la posición 5, 6, 7 u 8 seleccionado de los
 20 valores del grupo Z^1 que se han definido anteriormente
 o es un grupo alcoholisulfonilo, alcoholisulfonilo, tioal-
 cohilo, amino, acilamino, nitro, ciano, halógeno prefe-
 riblemente cloro o bromo, acilo, alcoholo, o alcoxi en
 donde el resto "alcoholo" de cada uno de los grupos aci-
 25 lo, alcoholo, alcoxi, tioalcoholo, acilamino, alcohol-

414888

12



sulfinilo, y alcoholisulfonilo, tiene 1 a 6 átomos de carbono, carboxilo, un grupo de sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcoholilo en donde el resto alcoholilo tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo carboxamida opcionalmente sustituido en N por alcoholilo que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono; y Z^3 representa un enlace o es carbonilo, oxígeno, azufre, sulfóxido o metileno.

Los nuevos compuestos del presente invento también incluyen los compuestos tricíclicos sólidos de fórmula XII en donde Z^1 es un sustituyente en la posición 1, 2, 3 ó 4 y es un grupo de sal carboxilato farmacéuticamente aceptable, 5-tetrazolilo, un grupo de sal de 5-tetrazolilo, 5-(1-alcoholil)tetrazolilo o 5-(2-alcoholil)tetrazolilo en el cual los grupos alcoholilo tienen 1 a 6 átomos de carbono y están cada uno de ellos opcionalmente sustituidos por un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido; Z^2 es hidrógeno o un sustituyente en la posición 5, 6, 7 u 8 seleccionado de los valores del grupo Z^1 definidos anteriormente o es alcoholisulfonilo, alcoholisulfinilo, tioalcoholilo, amino, acilamino, nitro, ciano, halógeno preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcoholilo, o alcoxi en donde el resto "alcoholilo" de los grupos acilo, alcoxi, tioalcoholilo, acilamino, alcoholisulfinilo y alcoholisulfonilo tiene 1 a 6 átomos



de carbono o un carboxilo; y Z^3 representa un enlace o es carbonilo, oxígeno, azufre, sulfóxido o acetileno; y cuando Z^2 incluye un grupo carboxilo, sus ésteres o amidas; excepto para la sal disódica del 4,6-dicarboxidibenzotiofeno-5,5-dióxido.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por técnicas químicas conocidas. En general, los métodos incluyen ciclización en donde el anillo central es completado por cierre de anillo, hidrólisis, oxidación o reducción de precursores que conducen a ambos grupos Z^1 y Z^2 por una variedad de técnicas. Ejemplo de la preparación de ciertos compuestos de fórmula I por estos métodos están descritos al final de esta memoria descriptiva. Estos métodos generales sintéticos son también aplicables en algunos casos a la preparación de los productos intermedios.

Los métodos preparativos de ciclización en general incluyen la formación como etapa final de uno o ambos de los puentes del anillo central. Por ejemplo los compuestos de fórmula XIII en donde Z^1 , Z^2 y Z^3 están definidos en la fórmula (I), pueden hacerse reaccionar con ácido clorosulfónico para proporcionar los compuestos correspondientes de fórmula I, o empleando compuestos de clorosulfonilo de fórmula XIV en donde Z^1 , y Z^2 y Z^3 son definidos en la fórmula I pueden prepararse

414888



los compuestos correspondientes de fórmula I por cierre de anillo empleando un ácido de Lewis, por ejemplo cloruro de aluminio con calor.

La reacción de un ácido de Lewis o un ácido protónico con difenilsulfonas sustituidas de fórmula XV en donde Z^1 y Z^2 están definidos en la fórmula I y R^1 es un grupo carboxi o un derivado del mismo tal como nitrilo, amida, aldehído, o cloruro de ácido, produce los tioxantona-10,10-dióxidos (en la fórmula I, Z^3 es carbonilo). Los ácidos protónicos preferidos son ácido polifosfórico (ácido tetrafosfórico) y ácido sulfúrico. Los ácidos de Lewis adecuados incluyen tricloruro de aluminio y tricloruro de boro. La reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura de 50 a 300°C. Los compuestos de fórmula I, en donde Z^3 es oxígeno o azufre pueden prepararse por ciclización a partir de una sulfona de fórmula XVI en donde Z^1 y Z^2 están definidos en la fórmula I, uno de R^2 y R^3 es un grupo eliminable tal como halógeno, nitro o sulfinilo, y el otro es mercapto o hidroxilo o un precursor de ellos tal como un éster, por reacción con una base tal como un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido sódico.

Los tiantreno-10,10-dióxidos pueden también prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XVII en donde Z^1 y Z^2 son como se han definido en

414888



la fórmula I y R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un grupo eliminable tal como halógeno, nitro o sulfinilo, con sulfuro de sodio.

Estas reacciones de ciclización pueden también emplearse para proporcionar productos intermedios adecuados que luego pueden convertirse por métodos descritos más adelante en compuestos de fórmula I. Así, los intermedios de tioxanteno pueden prepararse por ciclización de 2,2'-dihalofenilmetanos en presencia de sulfuro de sodio. Estos compuestos y los 9-óxidos correspondientes pueden también prepararse por ciclización de 2-sulfonildifenilmetano o 2-feniltiobenzaldehidos en presencia de ácido sulfúrico.

Pueden emplearse una variedad de técnicas de oxidación para preparar los compuestos de fórmula (I) completando uno o los dos puentes del anillo central. Por ejemplo, los tioxantona-10,10-dióxidos (en fórmula I, Z³ es carbonilo) pueden prepararse por oxidación de los tioxanteno-10,10-dióxidos (en fórmula I, Z³ es metileno), empleando por ejemplo, Triton B, piridina y oxígeno. Los compuestos de fórmula I pueden también prepararse por oxidación de los sulfóxidos y sulfuros correspondientes para formar las sulfonas, empleando por ejemplo peróxido de hidrógeno y ácido acético.

En el caso de los tiantrenos y los tiantreno-10-óxidos,

414888

12



se producen los tiantreno-9,10,10-trióxidos.

También pueden emplearse métodos de reducción para preparar los tioxanteno-10,10-dióxidos de fórmula (I) a partir de los tioxantona-10,10-dióxidos correspondientes empleando agentes reductores apropiados tales como zinc y ácido clorhídrico. La reducción de los tiantreno-5,10,10-trióxidos con agentes reductores apropiados tales como zinc y ácido acético proporcionan los tiantreno-10,10-dióxidos correspondientes.

Los compuestos de fórmula I pueden también prepararse por formación de uno o los dos grupos Z^1 y Z^2 en concepto de etapa final.

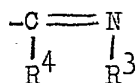
Así, en la fórmula I en donde uno o ambos de Z^1 y Z^2 son tetrazolilo o grupos (1-alcohol)tetrazolilo, estos compuestos pueden prepararse por reacción de ácido hidrazoico o una de sus sales o ácido nitroso con un compuesto apropiado de fórmula XVIII en donde Y^7 es un grupo Z^1 tal como se ha definido en la fórmula I o un precursor de un grupo tetrazolilo e Y^8 es un grupo Z^2 tal como se ha definido en la fórmula (I) o un precursor de grupo tetrazolilo, con la condición de que al menos uno de Y^7 e Y^8 sea un precursor de grupo tetrazolilo.

Cuando se emplea ácido hidrazoico o una de sus sales, un precursor adecuado de grupo tetrazolilo



es un grupo

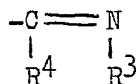
414888



5 en donde R³ y R⁴ forman juntos un enlace (nitrilo), R³ es hidrógeno o alcoholo y R⁴ es alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono (imidoéster), tioalcoholo que tiene 1 a 6 átomos de carbono (imidotioéster), -NH-NH₂ (amidrazona), o amino (amidina) o R³ es hidroxilo y R⁴ es amino (amidoxima), o R³ es alcoholo y R⁴ es halógeno (imido-
10 halogenuro). En el caso de amidoximas y nitrilos, solamente pueden producirse compuestos de tetrazolilo y en el caso de imidohalogenuros solamente pueden producirse compuestos alcoholotetrazolilo. La reacción se efectúa
15 preferiblemente en un medio líquido aprótico polar empleando una sal de ácido hidrazoico.

Cuando se emplea ácido nitroso un grupo precursor adecuado de tetrazolilo es un grupo

20



en donde R³ es hidrógeno o alcoholo y R⁴ es -NH-NH₂ (amidrazona), o R³ es hidrógeno y R⁴ es amino (amidina). En
25 el último caso, se requiere la reducción del producto

414838

de nitrosación intermedio, con o sin aislamiento previo, empleando por ejemplo amalgama de sodio, para dar el correspondiente compuesto de tetrazolilo.

5 Los compuestos de tetrazolilo de fórmula I así preparados pueden aislarse en forma del ácido libre o como sal de tetrazolilo, y convertidos unos en otros de una manera conocida y como se describe específicamente más adelante en relación con los ácidos carboxílicos de fórmula I y sus sales.

10 Los compuestos 5-(1- y 2-alcohol)tetrazolilo de fórmula I pueden prepararse a partir de los compuestos de tetrazolilo correspondientes de fórmula I o sus sales por alcoholación.

15 Los ácidos carboxílicos de fórmula I, en donde uno o ambos de Z^1 y Z^2 son carboxilos pueden prepararse mediante una variedad de métodos que incluyen en concepto de etapa final la formación del grupo carboxilo. Estos compuestos pueden aislarse en forma del ácido libre, en forma de sus sales, o convertirse en amidas o ésteres de fórmula I dependiendo de la naturaleza
20 de los productos deseados. Así, pueden prepararse por hidrólisis de un compuesto de fórmula XIX en donde al menos uno de Y^1 e Y^2 es un precursor de grupo carboxilo, tal como un grupo nitrilo, un grupo triclorometilo o un
25 grupo COL^1 en donde L^1 es un grupo eliminable, tal como



un átomo o grupo nucleófilo, por ejemplo, un grupo tri-
clorometilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un
átomo de halógeno o un grupo alcoxi, cuando el otro es
Z¹ o Z² tal como se ha definido en la fórmula I, según
5 sea apropiado, o es Y¹ tal como se ha descrito anterior-
mente; y Z³ tiene el significado definido en la fórmula
I. La hidrólisis se efectúa convenientemente calentando
un compuesto de fórmula XIX con una base o un ácido mi-
neral acuoso diluido opcionalmente con un ácido orgáni-
co. Por ejemplo, puede emplearse ácido sulfúrico diluí-
do o ácido clorhídrico diluido con ácido acético, o una
10 base tal como un hidróxido o alcóxido acuoso de metal
alcalino. Las condiciones básicas son, sin embargo, in-
deseables en la preparación de los tioxantona-10,10-
15 -dióxidos.

Por medio de reacciones de sustitución
nucleófilas análogas a la hidrólisis por ejemplo, alco-
holisis y amnolisis, los ésteres y las amidas de fórmu-
la I pueden prepararse directamente a partir de los com-
20 puestos de fórmula XIX. Así, la reacción de un compuesto
de fórmula XIX con un alcohol apropiado origina un és-
ter de fórmula I, y la reacción con amoníaco o una ami-
na primaria o secundaria apropiado origina una amina de
fórmula I.

25 Los ácidos carboxílicos de fórmula I y

414888



5 sus sales pueden también ser preparados por oxidación de un compuesto de fórmula XX en donde Y^5 es un grupo alcohol, un grupo acilo o un grupo Z^1 tal como se ha definido en la fórmula I, Z^3 es como se ha definido en la fórmula I e Y^6 es un grupo alcohol, un grupo acilo o un grupo Z^2 tal como se ha definido en la fórmula I, condicionado a que al menos uno de Y^5 e Y^6 sea un grupo alcohol o acilo. La oxidación de los compuestos en donde Y^5 y/o Y^6 son grupos alcohol inferior puede efectuarse con agentes oxidantes convencionales tales como una solución de permanganato de potasio acuosa alcalina o ácida; trióxido de cromo, por ejemplo, con ácido acético o ácido sulfúrico; oxígeno en presencia de un catalizador convencional tal como sales u óxidos de vanadio, cobalto y manganeso; o soluciones acuosas de sales de dicromato.

10

15

La oxidación de los compuestos en donde Y^5 y/o Y^6 son los grupos $C(:O)R$ puede efectuarse con agentes oxidantes convencionales tales como trióxido de cromo, por ejemplo, con ácido acético o sulfúrico; soluciones acuosas de sales de los ácidos hipocloroso e hipobromoso en presencia de una base; dicromato de sodio o de potasio con ácido acético; o ácido nítrico. Estos métodos de oxidación se efectúan ventajosamente con calentamiento en fase líquida.

20

25

Si se desea, la formación oxidativa de los grupos carboxilo Z^1 y/o Z^2 , la unión sulfonilo de puente, y el sulfóxido Z^3 o la unión carbonilo, pueden efectuarse bien simultaneamente o bien sucesivamente. Así, los compuestos de fórmula I pueden prepararse por oxidación con un agente oxidante apropiado de un compuesto de fórmula XXI en donde Y^5 e Y^6 son como se ha definido anteriormente en la fórmula XX, Y^3 representa un enlace o es carbonilo, oxígeno, azufre, sulfóxido, o metileno e Y^4 es azufre, sulfóxido o sulfona condicionado a que al menos uno de Y^3 , Y^4 , Y^5 e Y^6 no sean igual que Z^3 , sulfonilo, Z^1 y Z^2 respectivamente tal como se ha definido en la fórmula I, pero sea un átomo o grupo oxidable tal como se ha definido en esta fórmula.

Los compuestos de fórmula I en donde Z^2 es diferente de hidrógeno, alcohol, acilo, carboxilo o uno de sus derivados de tetrazolilo o uno de sus derivados puede también prepararse por formación del grupo Z^2 en concepto de etapa final. Tales compuestos se preparan introduciendo un grupo alcohilsulfonilo, un grupo alcohilsulfinilo, un grupo ciano, un grupo halógeno, un grupo amino, un grupo acilamino, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi en un compuesto apropiado de fórmula XXII en donde Z^1 y Z^3 son como se han definido en la fórmula I y Q es hidróge

414838



no, un grupo eliminable o un precursor, por métodos conocidos.

Así, cuando Z^2 es amino, los compuestos pueden prepararse por reducción de los compuestos nitro correspondiente los cuales pueden prepararse por nitración. Los compuestos amino pueden convertirse en compuestos acilamino por acilación y en los correspondientes compuestos de diazonio de fórmula XXIII en donde Z^1 y Z^3 son como se ha definido en la fórmula I y W es un anión, por ejemplo cloruro, bromuro o hidrogenosulfato por reacción con ácido nitroso. Estos compuestos de diazonio pueden convertirse por métodos conocidos en compuestos alcoxi (por reacción con agua y alcoholación de los compuestos hidroxí resultantes); en compuestos halogenados (por reacción de Sandmeyer empleando bromuro o cloruro cuproso; por reacción de Gattermann empleando un catalizador de cobre para producir un compuesto de bromo o cloro en donde W es el ión cloruro o bromuro; por la reacción de Balz-Schiemann empleando la sal fluoroborato de diazonio para producir los compuestos de flúor; o empleando un yoduro de metal alcalino para producir los compuestos de yodo); en los compuestos de nitrilo (por las reacciones de Sandmeyer o Gattermann modificadas empleando cianuro cuproso o cianuro de potasio y polvo de cobre); en tioles y compues-



tos de alcoholitio (por la síntesis de Leuckart por formación de diazoxantatos o diazotioxantatos a partir de los compuestos diazoicos y alcoholixantatos o tioxantatos de metal alcalino respectivamente que se descomponen en medios cuprosos débilmente ácidos en compuestos de alcoholitio y en tioles por hidrólisis). Los tioles pueden ser alcoholizados si se desea a compuestos de alcoholitio de fórmula I, y estos a su vez oxidados a compuestos de alcoholisulfinilo o alcoholisulfonilo de fórmula I.

Ha de entenderse naturalmente que la formación oxidativa de las cadenas laterales Z^1 y/o Z^2 , los grupos carbonilo de puente y sulfóxido Z^3 , y la unión sulfonilo de puente, pueden efectuarse bien simultáneamente en forma de reacción sin aislamiento del producto intermedio o secuencialmente, mediante el empleo de agentes oxidantes apropiados.

En la operación de los métodos sintéticos anteriores, debe también entenderse que si los grupos Z^1 y Z^2 están formados antes de la formación completa del compuesto deseado, después en algunos casos Z^1 y/o Z^2 deben protegerse de la inter-reacción en la etapa o etapas sintéticas finales; así por ejemplo cuando Z^2 es un grupo amino, debe protegerse por acilación y el grupo acilamino se hidroliza subsiguientemente.

414888



te. En otros casos es aconsejable formar los grupos Z^1 y/o Z^2 en concepto de etapa sintética final, si el (los) grupo(s) debe(n) reaccionar en la(s) etapa(s) sintética(s) final(es).

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de tetrazoles o ácidos carboxílicos de fórmula I son preparados por cualquier método usual, por ejemplo neutralizando el tetrazol o el ácido carboxílico correspondiente con una base de Brönsted apropiada, o por doble descomposición de una sal de un ácido o tetrazol de fórmula I de modo que se produzca la sal deseada de un catión apropiado farmacéuticamente aceptable. El ácido carboxílico o el tetrazol pueden ser o bien el ácido o el tetrazol aislado, o bien pueden estar presentes en solución en la mezcla de reacción resultante de una preparación del compuesto por ejemplo por un método tal como se ha descrito en lo que antecede. Las bases de Brönsted adecuadas incluyen bases orgánicas tales como etanolamina, y bases que contienen amonio, y cationes de metal alcalino y de metal alcalino-térreo. La doble descomposición puede efectuarse ventajosamente en una resina de intercambio aniónico en donde una solución de una sal de un ácido o tetrazol de fórmula I se hace pasar a través de una resina de intercambio catiónico, estando la resina cargada con un catión farmacéuticamente

10

15

20

25

414888



aceptable de la base adecuada. La doble descomposición también puede efectuarse en solución ordinaria entre una sal de un ácido o tetrazol de fórmula I y una sal del catión deseado farmacéuticamente aceptable.

5 Específicamente, las sales farmacéutica-
mente aceptables de los ácidos carboxílicos de fórmula
I pueden prepararse por reacción en un medio polar de
un compuesto de fórmula XXIV en donde R^7 y R^8 son igua-
les o diferentes y cada uno de ellos se selecciona de
10 un grupo carboxílico y un grupo Y^1 tal como se ha defi-
nido en lo que antecede en la fórmula XIX, y Z^3 tiene
el significado de la fórmula I, con una base de Brönsted
apropiada y, cuando la base de Brönsted no contiene un
ión hidroxilo, en presencia de agua. Ejemplos de bases
15 de Brönsted adecuadas son óxidos e hidróxidos de metal
alcalino y alcalino-térreo para producir las sales co-
rrespondientes de metal alcalino y de metal alcalino-té-
rreo de fórmula I. Preferiblemente la reacción se efec-
tua con calentamiento.

20 Las sales de fórmula I pueden aislarse de
un medio de reacción por cualquier procedimiento conven-
cional para el aislamiento de las sales de una solución
de las mismas en un medio polar. Así las sales pueden
ser aisladas por precipitación de la sal o por elimina-
25 ción del medio polar.

414808



La precipitación de la sal puede efectuarse por cristalización en disolventes mixtos o por adición de un exceso de la base o sal de la misma de modo que se produzca una concentración del catión de la sal que ha de aislarse, sustancialmente en exceso de la proporción molar de la misma en dicha sal que ha de aislarse.

La cristalización en disolventes mixtos puede efectuarse por adición, a una solución de una sal de fórmula I en un medio polar de un segundo disolvente miscible con el disolvente que se encuentra ya presente y en dicho segundo disolvente la sal de fórmula I es menos soluble que en el disolvente ya presente.

La eliminación del medio polar puede efectuarse por evaporación, por ejemplo, por liofilización, o por destilación azeotrópica.

Deseablemente las sales de fórmula I se purifican antes de la incorporación a una composición farmacéutica. La purificación puede efectuarse por cualquier método convencional. Un procedimiento de purificación particularmente valioso comprende el aislamiento de una sal sólida cruda de fórmula I desde una mezcla de reacción en donde dicha sal ha sido producida, por cualquier método para el aislamiento de las sales de fórmula I que se han descrito en lo que antecede; tra-

414888



tamiento de una solución acuosa de la sal con ácido clorhídrico; recuperación del ácido correspondiente de fórmula I en forma de sólido; neutralización del ácido de fórmula I con una base de Brønsted el catión de la cual es el catión de la sal requerida de fórmula I; eliminación de las impurezas sólidas por filtración; y aislamiento de la sal de fórmula I por un método tal como se ha descrito en lo que antecede.

Convenientemente un ácido carboxílico de fórmula I puede purificarse antes de la neutralización, por recristalización o por aislamiento de un aducto de N,N-dimetilformamida y subsiguientemente calentar el aducto para eliminar la N,N-dimetilformamida. La recristalización puede efectuarse empleando un disolvente orgánico polar que contiene opcionalmente agua, por ejemplo, puede emplearse dimetilformamida acuosa, acetona acuosa o ácido acético.

Los ésteres y las amidas de los ácidos de fórmula I pueden prepararse por cualquier método convencional incluyendo la esterificación del ácido o el cloruro de ácido con un alcohol alcohólico o arílico para proporcionar en el correspondiente éster alcohólico o arílico respectivamente y la reacción del ácido o el cloruro del ácido con amoníaco o una amina para proporcionar la correspondiente amida o amida

414888

12



sustituida respectivamente. Los compuestos de fórmula I en donde Z^1 y Z^2 son diferentes y se eligen de entre las funciones ácido, éster, amida y sal, pueden prepararse por los métodos anteriores, y por hidrólisis parcial, si es apropiado.

Los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento o profilaxis de los estados alérgicos de los mamíferos tales como el asma y otros estados alérgicos del pecho, la fiebre del heno (rinitis alérgica), conjuntivitis, urticaria y eczema. En particular son valiosos en el asma de hipersensibilidad Tipo I mediado reactivo ("asma extrínseca") y la denominada "asma intrínseca" en la cual no puede mostrarse, sensibilidad alguna al antígeno extrínseco.

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I variará naturalmente con la naturaleza y la gravedad del estado alérgico a tratar y con el compuesto particular de fórmula I y su vía de administración. En general el margen de la dosis cae dentro del margen de $2 \mu\text{g}$ hasta 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero.

En el caso de un estado alérgico, tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, el asma alérgica, una dosis adecuada es de $5 \mu\text{g}$ a 0,5 mg preferiblemente desde $20 \mu\text{g}$ hasta 0,2 mg, por ejemplo aproxi

414888



madamente 0,1 mg, de un compuesto de fórmula I, por kg
de peso corporal del paciente que se encuentra bajo
tratamiento, cuando se emplea administración pulmonar
como se describe más adelante. En el caso en que se
5 emplee una composición para administración intravenosa
un margen de dosis adecuado es de 0,2 a 10 mg (preferi-
blemente 1 a 5 mg) de un compuesto de fórmula I por
kg de peso corporal de paciente, y en el caso en que se
emplee una composición para administración por vía oral
10 un margen de dosis adecuado es de 1 a 50 mg de un com-
puesto de fórmula I, por kg de peso corporal de pacien-
te, y preferiblemente de 10 a 40 mg/kg.

En el caso en que se emplee una composi-
ción para la administración por vía nasal y ocular,
15 por ejemplo, en el tratamiento de la rinitis alérgica,
una dosis adecuada está comprendida entre 0,5 y 25 mg
de un compuesto de fórmula I por paciente.

Las composiciones farmacéuticas del pre-
sente invento comprenden un compuesto de fórmula I en
20 calidad de ingrediente activo, y pueden también conte-
ner un excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcio-
nalmente otros ingredientes terapéuticos. Las composi-
ciones incluyen composiciones adecuadas para adminis-
tración por vía oral, rectal, oftálmica, pulmonar, na-
25 sal, dérmica, tópica o parenteral (incluyendo la admi-

414888

12



nistración subcutánea, intramuscular e intravenosa) aun
que la ruta más adecuada en cualquier caso dado depende
rá de la naturaleza y gravedad del estado que se trate,
y de la naturaleza del ingrediente activo. Dichos com-
5 puestos pueden convenientemente presentarse en una for-
ma de dosis unitaria y prepararse por cualquiera de los
métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Las composiciones farmacéuticas del pre-
sente invento adecuadas para administración por vía
10 oral pueden presentarse en forma de unidades individua-
les tales como cápsulas, sellos o tabletas conteniendo
cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente
activo; en forma de polvo o gránulos; o en forma de una
solución o suspensión en un líquido acuoso, en un lí-
15 quido no acuoso, una emulsión aceite en agua o una emul-
sión líquida agua en aceite. Tal composición puede pre-
pararse por cualquiera de los métodos de farmacia pero
todos los métodos incluyen la etapa de poner en asocia-
ción el ingrediente activo con el excipiente que consti-
20 tuye uno o más ingredientes accesorios. En general las
composiciones se preparan mezclando uniforme e íntima-
mente el ingrediente activo con excipientes líquidos o
excipientes sólidos finamente divididos o con ambos, y
luego, si es necesario, configurando el producto en la
25 presentación deseada. Por ejemplo puede prepararse una



5 tableta por compresión o moldeo, opcionalmente con uno
o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas
pueden prepararse, comprimiendo en una máquina adecuada,
el ingrediente activo en una forma de fluidez libre tal
10 como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un
aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente lubri-
cante, agente tensioactivo o agente dispersante. Las
tabletas moldeadas pueden prepararse moldeando en una
máquina adecuada, una mezcla del compuesto en forma de
15 polvo humedecido con un diluyente inerte líquido. Desea-
blemente, cada tableta contiene de 50 mg a 500 mg del
ingrediente activo, y cada tableta o cápsula contiene
de 50 a 500 mg del ingrediente activo.

15 Una forma particularmente valiosa de una
composición farmacéutica del presente invento, para em-
pleo en el tratamiento del asma alérgica, es una compo-
sición adecuada para administración pulmonar por la ca-
vidad bucal; aunque naturalmente pueden tratarse otros
estados distintos del asma alérgica por administración
20 pulmonar de la composición.

25 Preferiblemente la composición es tal que
las partículas que tienen un diámetro de 0,5 a 7 micras,
más preferiblemente 1 a 6 micras, que contienen el in-
grediente activo, son administradas a los pulmones del
paciente. Esto asegura que una cantidad máxima del in-

414888



grediente activo sea administrada a las bolsas alveola
res de los pulmones y retenida en las mismas, produciendo así un efecto máximo en el paciente. Tales composiciones son más preferidas en la forma de polvos secos
5 para administración mediante un dispositivo de inhalación de polvo o composiciones suministradoras de polvos autopropulsantes.

Más preferiblemente los polvos de las composiciones pulmonares que se han descrito en lo que antecede y en adelante comprenden partículas que contiene
10 ingrediente activo, las partículas del cual, al menos el 98% en peso, tienen un diámetro mayor de $0,5 \mu$ y al menos al 95% en número tienen un diámetro menor de 7μ .
Más deseablemente, al menos el 95% en peso de las partículas tienen un diámetro mayor de 1μ y al menos el
15 90% en número de las partículas tienen un diámetro menor de 6μ .

Las composiciones en forma de polvo seco preferiblemente comprenden partículas que contienen el
20 ingrediente activo sólido, teniendo las partículas un diámetro de $0,5$ a 7μ , más preferiblemente 1 a 6μ . Preferiblemente estas composiciones incluyen un diluyente sólido en forma de un polvo fino. Estas composiciones pueden presentarse convenientemente en una cápsula perforable de un material farmacéuticamente aceptable, por
25



ejemplo gelatina. Tales composiciones pueden prepararse convenientemente por trituración del ingrediente activo sólido opcionalmente con un diluyente sólido. Si se desea, el polvo resultante puede cargarse en una cápsula perforable de un material farmacéuticamente aceptable.

Otras formas valiosas de una composición del presente invento que son adecuadas para administración pulmonar son las composiciones autopropulsoras. Estas composiciones autopropulsoras pueden ser o bien composiciones suministradoras de polvo o composiciones que suministran el ingrediente activo en forma de gotas de una solución o suspensión.

Las composiciones que suministran polvo autopropulsoras preferiblemente comprenden partículas dispersadas del ingrediente activo sólido que tienen un diámetro de 0,5 a 7μ , más preferiblemente 1 a 6μ , y un propulsor líquido que tienen un punto de ebullición inferior a 18°C a la presión atmosférica. El propulsor líquido puede ser cualquier propulsor conocido que sea adecuado para la administración medicinal y puede comprender uno o más hidrocarburos de alcohol inferior o hidrocarburos de alcohol inferior halogenados o mezclas de ellos. Los hidrocarburos de alcohol inferior clorados y fluorados son especialmente preferidos en calidad de propulsores. Generalmente el propulsor puede

4.4888



constituir desde el 50 al 99,9% en peso/peso de la composición mientras que el ingrediente activo puede constituir desde el 0,1 al 20% en peso/peso, por ejemplo, aproximadamente 2% en peso/peso de la composición.

5 El vehículo farmacéuticamente aceptable en tales composiciones autopropulsoras puede incluir otros constituyentes además del propulsor, en particular un agente tensioactivo o un diluyente sólido o ambos. Los agentes tensioactivos son deseables para impedir la aglo-

10 meración de las partículas del ingrediente activo y para mantener el ingrediente activo en suspensión. Son especialmente valiosos los agentes tensioactivos líquidos no iónicos y los agentes tensioactivos sólidos aniónicos o mezclas de ellos. Los agentes tensioactivos no

15 iónicos líquidos adecuados son los que tienen un balance hidrófilo-lipófilo (BHL, vease Journal of the Society of Cosmetic Chemist Vol. 1 pp. 311-326 (1949) de menos de 10, en particular los ésteres y los ésteres par-

20 ciales de los ácidos grasos con alcoholes polivalentes alifáticos, por ejemplo, monooleato de sorbitán y trioleato de sorbitán, conocidos comercialmente como "Span 80" (Marca Registrada) y "Span 85" (Marca registrada). El agente tensioactivo líquido no iónico, puede constituir hasta el 20% en peso/peso de la composición, aun-

25 que preferiblemente constituye por debajo del 1% en pe-

4,4888

12



so/peso de la composición. Los agentes tensioactivos
aniónicos sólidos adecuados, incluyen sales de metal al
calino, amonio y amina de dialcohol-sulfosuccinatos, en
donde los grupos alcohol tienen 4 a 12 átomos de carbo
5 no, y ácidos alcoholbenceno-sulfónicos en donde el gru
po alcohol tiene 8 a 14 átomos de carbono. Los agentes
tensioactivos aniónicos sólidos pueden constituir hasta
el 20% en peso/peso de la composición, aunque preferible
mente por debajo del 1% en peso/peso de la composición.

10 Los diluyentes sólidos pueden incorporarse
se ventajosamente en tales composiciones autopropulso
ras en donde la densidad del ingrediente activo difiere
sustancialmente de la densidad del propulsor; también
con el fin de mantener el ingrediente activo en suspen
15 sión. El diluyente sólido se encuentra en forma de un
polvo fino, que tiene preferiblemente un tamaño de par
tícula del mismo orden que el de las partículas de los
ingredientes activos. Diluyentes sólidos adecuados in
cluyen cloruro de sodio y sulfato de sodio.

20 Las composiciones del presente invento
pueden también encontrarse en forma de composiciones au
topropulsoras en donde el ingrediente activo está pre
sente en solución. Tales composiciones autopropulsoras
pueden comprender un ingrediente activo, un propulsor
25 y un co-disolvente, y ventajosamente un estabilizador

4 1 4 8 3 8



antioxidante. El propulsor es uno o más de los ya cita-
dos anteriormente. Los co-disolventes se eligen por su
solubilidad en el propulsor, su capacidad para disolver
el ingrediente activo, y porque tienen los puntos de
5 ebullición más bajos compatibles con estas propiedades
anteriormente mencionadas. Los co-disolventes adecua-
dos son alcoholes y éteres de alcohol inferior y mez-
clas de ellos. Los co-disolventes pueden constituir des
de el 5 al 40% en peso/peso de la composición, aunque
10 preferiblemente menos del 20% en peso/peso de la compo-
sición.

Los estabilizadores antioxidantes pueden
incorporarse en tales composiciones en solución para
inhibir la deterioración del ingrediente activo y son
15 convenientemente ascorbatos o bisulfitos de metal alcali-
lino. Dichos estabilizadores se encuentran preferible-
mente presentes en una cantidad de hasta 0,25% en peso/
peso de la composición.

Tales composiciones autopropulsoras pueden
20 prepararse por cualquier método conocido en la técnica.
Por ejemplo el ingrediente activo bien en forma de par-
tículas tal como se ha definido anteriormente en suspen-
sión en un líquido adecuado o bien en solución hasta el
20% en peso/volumen en un co-disolvente aceptable según
25 sea apropiado, se mezcla con cualesquiera otros consti-

414888



tuyentes de un excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcla resultante se enfria e introduce en un recipiente enfriado adecuado, y al mismo se añade el propulsor en forma líquida; y el recipiente se cierra herméticamente.

5 Alternativamente, tales composiciones autopropulsoras pueden prepararse mezclando el ingrediente activo ya sea en partículas tal como se ha definido en lo que antecede o en soluciones alcohólicas o acuosas del 2 al 20% en peso/volumen según sea apropiado, 10 junto con los constituyentes restantes del excipiente farmacéuticamente aceptable diferentes del propulsor; introduciendo la mezcla resultante, opcionalmente con algo de propulsor en un recipiente adecuado; cerrando 15 herméticamente el recipiente; e inyectando el propulsor bajo presión en el recipiente a temperatura ambiente a través de un válvula que comprende una parte del recipiente y se emplea para controlar la salida de la composición desde él. Deseablemente el recipiente se purga 20 eliminando el aire desde él en una etapa conveniente en la preparación de la composición autopropulsora.

Un recipiente adecuado para una composición autopropulsora es uno provisto de una válvula operable 25 manualmente y que está construido en aluminio,

4 14 888

72



acero inoxidable o vidrio reforzado. La válvula debe, naturalmente, ser una que tenga las características de pulverización deseadas, es decir, la pulverización que sale desde la válvula debe tener las características

5 del tamaño de partícula que se han definido anteriormente . Ventajosamente la válvula es de un tipo calibrado, es decir una válvula del tipo que expulsa una cantidad fija de la composición en la ocasión de cada operación de la válvula, por ejemplo, aproximadamente 50 ó 100

10 microlitros de composición en cada suministro.

Las composiciones del presente invento pueden también estar en forma de soluciones alcohólicas diluidas o acuosas, opcionalmente una solución estéril, del ingrediente activo para empleo de un nebulizador o atomizador, en donde se emplea una corriente de

15 aire acelerado para producir una niebla fina que consiste en pequeñas gotitas de la solución. Tales composiciones contienen usualmente un agente saporífero tal como sacarina sódica y un aceite volátil. Un agente de tampnamiento tal como fosfato sódico; un agente antioxidante tal como el metabisulfito sódico; y un agente tensioactivo pueden también estar incluidos en tal composición. Deseablemente tal composición debe contener un conservador tal como hidroxibenzoato de metilo.

25 Las composiciones del presente invento



adecuadas para administración parenteral comprenden con-
venientemente soluciones acuosas estériles del ingre-
diente activo, soluciones que son preferiblemente isotó-
nicas con la sangre del paciente bajo tratamiento. Di-
5 chas soluciones se administran preferiblemente por vía
intravenosa, aunque la administración puede también ser
efectuada por medio de inyección subcutánea o intramus-
cular. Tales composiciones pueden prepararse convenien-
temente disolviendo el ingrediente activo sólido en
10 agua para producir una solución acuosa, y hacer estéril
dicha solución e isotónica con la sangre humana.

Las composiciones farmacéuticas del pre-
sente invento adecuadas para empleo tópico incluyen
composiciones adecuadas para la administración a la piel,
15 los ojos, la nariz y la boca.

Las composiciones para empleo en la piel
incluyen lociones y cremas que comprenden emulsiones
líquidas o semisolidas, ya sea de aceite en agua o de
agua en aceite, que preferiblemente contienen de 0,2 a
20 5% en peso/volumen del ingrediente activo. Las pomadas
que comprenden 0,2 a 5% en peso/volumen del ingrediente
activo disuelto o dispersado en una base semisólida
también pueden emplearse para administración tópica a
la piel. Convenientemente la base semisólida contiene
25 hidrocarburos líquidos o semisólidos, grasas animales,

474888



alcohol de lana o un macrogol, posiblemente con un agente emulsificante. Deseablemente las cremas y las pomadas deben contener un conservador tal como hidroxibenzoato de metilo.

5 Las composiciones para administración a los ojos incluyen gotas para los ojos que comprenden el ingrediente activo en solución acuosa u oleosa preferiblemente a una concentración de 0,2 a 5% en peso/volumen. Tales soluciones son deseablemente fungistáticas y bacteriostáticas y son preferiblemente preparadas estériles. Las composiciones para administración a los ojos también incluyen pomadas para los ojos que preferiblemente comprenden la misma concentración del ingrediente activo, convenientemente en forma de una sal, ya sea
10 disuelta en uno de los ingredientes de la base semisólida de la pomada o ya sea en forma de una suspensión finamente dividida.
15

Las composiciones adecuadas para la administración a la nariz incluyen polvos, composiciones
20 autopropulsoras y de pulverización similares a las ya citadas bajo las composiciones adecuadas para la administración pulmonar, pero que tienen cuando se encuentran dispersadas un tamaño de partícula algo más grande, del orden de 10 a 200 micras. En el caso de soluciones
25 autopropulsoras y composiciones de pulverización, este

414838

12



efecto puede conseguirse eligiendo una válvula que tenga las características de pulverización deseadas, es decir que sea capaz de producir un pulverizado que tenga el tamaño de partícula deseado o incorporando el medicamento en forma de un polvo suspendido de tamaño de partícula controlado. Así, la composición en lugar de pasar a los pulmones es retenida largo tiempo en la cavidad nasal. Otras composiciones adecuadas para administración nasal incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula de 20 a 500 micras que se administra de la manera en la cual se recoge el moco, es decir por rápida inhalación a través de los conductos nasales desde un recipiente del polvo mantenido pegado a la nariz. Otra composición adecuada para administración nasal son las gotas nasales que comprende 0,2 a 5% en peso/volumen del ingrediente activo en solución acuosa u oleosa.

Las composiciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen tabletas que contiene de 10 a 100 mg. del ingrediente activo en una base aromatizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; y pastillas que contienen 10 a 100 mg del ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina; o sacarosa y acacia.

Otros ingredientes terapéuticos adecuados para inclusión en las composiciones descritas en lo que

414868



antecede, especialmente en el caso de aquellas composiciones destinadas para empleo en el tratamiento del asma alérgico, incluyen broncodilatadores. Puede emplearse cualquier broncodilatador en tales composiciones aun
5 que los broncodilatadores particularmente adecuados son isoprenalina, adrenalina, orciprenalina, isoetamina, y sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, especialmente el sulfato de isoprenalina. Convenientemente el broncodilatador se encuentra presente en
10 la composición en una cantidad de 0,1 a 50% en peso/peso del peso del ingrediente activo.

Incluidas dentro del alcance del presente invento, pero en ningún modo limitado a ellas, están las siguientes características específicas:

- 15 1. Sales de 3-carboxitioxantona-10,10-dióxido.
2. 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido y sus sales.
3. Un compuesto de fórmula I tal como se
20 ha definido en lo que antecede, que es nuevo.
4. La síntesis de los compuestos de fórmula I tal como se ha definido en lo que antecede, por cualquier método conocido en la técnica para prepararlos y
25



los compuestos de estructura química análoga.

- 5 5. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en lo que antecede en asociación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo.
- 10 6. La preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, tal como se ha definido en lo que antecede en calidad de ingrediente activo, por cualquier método usual, incluyendo la mezcla de los ingredientes.
- 15 7. Un método de tratamiento o profilaxis de los estados alérgicos en los mamíferos que comprende la administración de una dosis terapéutica o profiláctica respectivamente, de un compuesto de fórmula I tal como se ha definido en lo que antecede.
- 20 8. 3-carboxitioxantona-10,10-dióxido sólido sustancialmente puro que tiene un punto de fusión de al menos 287°C.
- 25

414388

12



Las preparaciones siguientes y los ejemplos ilustran los métodos para preparar los compuestos de acuerdo con el presente invento, así como los compuestos y composiciones del presente invento. En los

5 Ejemplos y preparaciones, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius. Cuando no se dan los puntos de fusión para los compuestos de fórmula I, los compuestos descomponen a temperaturas inferiores a sus puntos de fusión y/o sus puntos de fusión están a temperaturas

10 superiores a las fácilmente determinables por técnicas usuales. En estas preparaciones y ejemplos, la numeración empleada para las posiciones de los sustituyentes, en el núcleo tricíclico no es necesariamente la misma que la empleada en la fórmula I, pero es la numeración

15 típica con respecto a los núcleos tricíclicos particulares referidos, tal como se da en el "Ring Index", 2ª Edición, Publicado por The American Chemical Society, 1960; Esta numeración típica también se aplica con respecto a los compuestos denominados individuales descritos en lo que antecede.

20

Preparación de referencia 1 2-carboxidibenzotiofeno-
-5,5-dióxido

A. Preparación de 2-acetildibenzotiofeno.

25 Dibenzotiofeno (18,4 g) y cloruro de alu

414888



minio anhidro (13,3 g) fueron agitados mecánicamente en disulfuro de carbono (100 ml.) mientras que se añadía durante 0,5 horas cloruro de acetilo (7,85 g) en disulfuro de carbono (20 ml). La temperatura de la mezcla ascendió a 30°C. Después de un total de 4 horas de agitación la mezcla se vertió en hielo y se extrajo con cloroformo. El extracto fue lavado con solución de bicarbonato de sodio, secado sobre sulfato de magnesio, y evaporado. El residuo fue destilado a vacío y una fracción de punto de ebullición 160°C-180°C a 0,6 mm de Hg., fue extraída por ebullición con éter y el resto recristalizado dos veces en metanol dando cristales incoloros de 2-acetildibenzotiofeno, p. de f.: 97°-100°C.

15

B. Preparación de ácido dibenzotiofeno-2-carboxílico.

2-acetildibenzotiofeno (2,24 g), solución de hipoclorito de sodio, (47 ml que contenían 5,7% de cloro disponible), solución de hidróxido de sodio normal (50 ml) y dioxano (50 ml) fueron calentados en un baño de vapor de agua (en lo que sigue se designará baño de vapor) con agitación durante 5 horas. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico en exceso, y el sólido incoloro precipitado se recogió por filtra-

414888



ción, se lavó con agua, y se recristalizó dos veces en ácido acético dando ácido dibenzotiofeno-2-carboxílico, p. de f.: 281°C-283°C.

5 C. Preparación de 2-carboxidibenzotiofeno-10,10-dióxido

Una mezcla de ácido dibenzotiofeno-2-carboxílico (0,70 g), peróxido de hidrógeno al 30% (3,0 ml) y ácido acético (30 ml) fue hervida a reflujo durante 2,5 horas. El producto sólido que se separó al enfriar fue recogido por filtración, recristalizado en dimetilformamida, y secado a 110°C dando 2-carboxidibenzotiofeno-10,10-dióxido, p. de f. > 350°C.

10

Encontrado: C 59,78%; H 3,38%. $C_{13}H_8O_4S$ requiere C 59,98%, H. 3,10%.

15

Preparación de referencia 2 2,8-dicarboxifenoxatiin-10,10-dióxido

A. Preparación de 2,8-diacetilfenoxatiin-10,10-dióxido.

2,8-diacetilfenoxatiin (10,0 g) fueron hervidos a reflujo durante 1 hora con ácido acético glacial (200 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (30 ml). La solución se dejó enfriar, y las placas incoloras que cristalizaron fueron recogidas por filtración y secadas dando 2,8-diacetilfenoxatiin-10,10-dióxido, p. de

20

25



f.: 219-220°C.

B. Preparación de 2,8-dicarboxifenoxatiin-10,10-dióxido.

5 2,8-diacetilfenoxatiin-10,10-dióxido (10,9 g), ácido acético (480 ml) y trióxido de cromo (20,0 g) fueron hervidos a reflujo durante 45 minutos. Al enfriar el producto cristalizó, y se recogió por filtración, se lavó con agua, y se recristalizó en dimetilformamida
10 acuosa dando agujas incoloras de 2,8-dicarboxifenoxatiin-10,10-dióxido, p. de f.: 399°C - 401°C.

La cromatografía en capa delgada indicó ligera contaminación con ácido monocarboxílico.

Encontrado: C 53,16% ; H 2,60% ; S 9,65%.

15 $C_{14}H_8O_7S$ requiere: C 52,51% ; H 2,52% ; S 9,98%.

Preparación de referencia 3 2-metoxicarbonilfenoxatiin-10,10-dióxido

20 2-carboxifenoxatiin-10,10-dióxido (0,50 g) en tetracloruro de carbono (25 ml) y cloruro de tionilo (2,0 ml) fueron hervidos a reflujo durante 2 horas. El disolvente fue evaporado y se añadió metanol (20 ml). La mezcla se hirvió a reflujo durante 20 minutos, y se enfrió, con lo cual el 2-metoxicarbonilfenoxatiin-10,10-
25 -dióxido cristalizó, se recogió por filtración y se se-

414888

12



có, p. de f.: 160°C.

Encontrado: C 57,66%; H 3,39%; $C_{14}H_{10}O_5$ requiere: C 57,92%; H 3,47%.

5 Preparación de referencia 4- 3-Carboxitioxantona-10,10-
-dióxido

A. Preparación de 2,5-dimetil-difenil-sulfona

A una mezcla de cloruro de benceno-sulfoni
lo (redesilado) (100,0 g) y p-xileno (260 ml), enérgi-
camente agitada y calentada a 40°C, se añadió cloruro de
10 aluminio (135 g) en porciones durante 20 minutos. La tem-
peratura de la reacción se mantuvo entre 55 y 60°C du-
rante la adición por medio de un baño de hielo. La reac-
ción se mantuvo a 60°C durante 45 minutos adicionales,
15 se enfrió y se descompuso con hielo y ácido clorhídrico
concentrado. El producto se separó de la capa orgánica
en forma de un sólido amarillo. Este fue recogido por
filtración, lavado con agua, y recristalizado en meta-
nol. El sólido resultante fue recogido por filtración,
20 lavado con un poco de metanol frío, y secado a 95°C dan-
do 2,5-dimetil-difenil-sulfona, punto de fusión: 111°C.

B. Preparación de ácido difenil-sulfona-2,5-dicarboxíli-
co

25 2,5-Dimetil-difenil-sulfona (106 g), ácido

414888



nítrico concentrado (400 ml) y agua destilada (400 ml) fueron colocados en un autoclave de acero inoxidable, herméticamente cerrado, agitado y calentado a 160°C durante un total de 5 horas. La presión interna ascendió hasta aproximadamente 75 atmósferas. Después de enfriar, se recogió el producto cristalino por filtración, se lavó bien con agua y se secó a 100°C. El ácido difenil-sulfona-2,5-dicarboxílico resultante tenía un punto de fusión de 270-274°C.

5

10 C. Preparación de 3-carboxitioxantona-10,10-dióxido

Acido difenil-sulfona-2,5-dicarboxílico (156,8 g) fue agitado con ácido tetrafosfórico (aproximadamente 3.300 g) y pentóxido de fósforo (aproximadamente 330 g) a 220 a 230°C durante 20 minutos, se enfrió, y se vertió en agua helada con agitación. El sólido precipitado se recogió por filtración con succión, se lavó bien con agua y se secó a 100°C. El producto total fue recristalizado en dimetilformamida acuosa, y se filtró a ebullición. El producto se separó en forma de cristales de color beige. Estos fueron secados primeramente a 100°C, y luego bajo vacío a aproximadamente 170°C, dando 3-carboxitioxantona-10,10-dióxido que tiene un punto de fusión de 287-289°C.

15

20

25

414888



Preparación de Referencia 5 - 2-Carboxifenoxatiin-10,10-
-dióxido

A. Preparación de 2-acetilfenoxatiin

Fenoxatiin (22,9 g) y cloruro de acetilo (8,8
5 ml) se disolvieron en disulfuro de carbono (120 ml) y se
agitaron mecánicamente mientras que se añadía cloruro de
aluminio (15,5 g) en pequeñas porciones. La mezcla de co-
lor rojo fue agitada durante 2 horas a temperatura am-
biente, y luego hervida a reflujo en un baño de agua du-
10 rante 2 horas y cuarto más. La mezcla fue enfriada y ver-
tida en hielo y ácido clorhídrico, y el producto preci-
pitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se
recristalizó una vez en etanol y dos veces en éter de
petróleo (punto de ebullición 80-100°C) dando el produc-
15 to de p. de f. 112°C.

B. Preparación de ácido fenoxatiin-2-carboxílico

Una mezcla de 2-acetilfenoxatiin (4,80 g),
solución de hipoclorito de sodio (95 ml; 5,7% de cloro
20 disponible), solución de hidróxido de sodio al 4% (100
ml) y dioxano (100 ml) fue agitada mecánicamente en un ba-
ño de vapor durante 5 horas. La solución fue vertida en
hielo y ácido clorhídrico en exceso con agitación. El
precipitado de color blanco se separó por filtración y
25 se disolvió en solución de hidróxido de sodio caliente

44888



al 4% (40 ml) y se filtró. La sal de sodio del ácido re-
querido cristalizó a partir del filtrado al enfriar y fue
recogida por filtración, disuelta en agua hirviendo, y
el ácido fue precipitado por adición de ácido clorhídri-
5 co en exceso. El producto se recogió por filtración y se
recristalizó en ácido acético, p. de f. 253°C.

C. Preparación de 2-carboxifenoxatiin-10,10-dióxido

Acido fenoxatiin-2-carboxílico (3,50 g) fue
10 hervido con peróxido de hidrógeno al 30% (10 ml) en áci-
do acético (100 ml) durante 2,5 horas. Al enfriar crista-
lizó el producto y se recogió por filtración y se secó,
p. de f.: 286°C.

15 Preparación de Referencia Nº 6 - 2-Carboxitioxantona-
-10,10-dióxido

A. Preparación de ácido difenilsulfona-2,4-dicarboxílico

Se obtuvo el ácido difenilsulfona-2,4-di-
carboxílico (de la manera descrita anteriormente en la
20 preparación 4B por el método empleado para el ácido di-
fenil-2,5-dicarboxílico) en forma de agujas incoloras
en agua, p. de f. 246°C.

B. Preparación de 2-Carboxitioxantona-10,10-dióxido

25 Acido difenilsulfona-2,4-dicarboxílico

414888



(10,5 g) fue agitado y calentado con ácido polifosfórico (200 g) a 210-220°C durante 15 minutos, enfriado, y vertido en agua. Al calentar la mezcla a 80°C se separó el producto crudo y se recogió por filtración y se recristalizó en ácido acético, p. de f. 276°C.

Preparación de Referencia 7 - 2-Carboxitioxantona-10,10-dióxido

A. Preparación de metiltioxantona (mezcla de isómeros)

10 A una mezcla agitada de ácido sulfúrico concentrado (300 ml) y tolueno (46 ml), se añadió lentamente ácido o-mercaptobenzoico (30 g). La mezcla se agitó durante 8 horas y se dejó reposar durante 10 horas más. Después de 1 hora calentando en baño de vapor la solución de color rojo oscuro fue enfriada y vertida en hielo. El precipitado amarillo gomoso se recogió por filtración y se trituró con hidróxido de sodio acuoso 2N. La mezcla de isómeros sólidos se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó a temperatura ambiente a vacío, p. de f.: 107°C-132°C.

B. Preparación de 2-metiltioxantona-10,10-dióxido

A la mezcla de isómeros de metiltioxantona (30,3 g) disuelta en ácido acético moderadamente caliente (200 ml) se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (50



ml), y la mezcla se hirvió a reflujo durante 2,5 horas. Al enfriar cristalizó un sólido amarillo, que se recogió por filtración y se secó a 110°C, p. de f. 179°C-198°C. La recristalización en ácido acético dio 2-metiltioxan-
5 tona-10,10-dióxido puro, p. de f. 201°C-203°C.

C. Preparación de 2-carboxitioxantona-10,10-dióxido

Una solución de trióxido de cromo (1,50 g) en agua (4,0 ml) se añadió a 2-metiltioxantona-10,10-di-
10 xido (1,29 g) en ácido acético (25 ml). Se añadió ácido sulfúrico (2,0 ml) y la mezcla se hirvió a reflujo du-
rante 15 minutos. La mezcla se enfrió y el producto cristalizado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a 110°C, p. de f.: 276°C.

15

Preparación de Referencia 8 - 3-Carboxitioxantona-10,10-
-dióxido

A. Preparación de feniltiotereftalonitrilo

A una solución de metóxido de sodio, pre-
20 parada disolviendo sodio (1,46 g) en metanol seco (40 ml), se añadió tiofenol redestilado (6,92 g), y el metanol se eliminó en un evaporador rotatorio. Se añadió dimetilsul-
fóxido (50 ml), y a la solución resultante se añadió ni-
25 trotereftalonitrilo (10,38 g). La solución de color par-
do oscuro fue calentada en un baño de vapor durante 2

414888



horas, y luego se vertió en hielo. El producto precipitado se recogió por filtración y se secó a vacío a temperatura ambiente, p. de f. 106°C. La recristalización en etanol dió el producto puro, p. de f. 111°C.

5

B. Preparación de ácido feniltiotereftálico

Una mezcla de feniltiotereftalonitrilo (6,73 g), hidróxido de sodio (4,20 g), agua (15 ml) y etanol (100 ml) fue hervida a reflujo. A medida que empezó el desprendimiento de amoníaco, empezaron a precipitar las sales sódicas y se añadió agua a la mezcla de reacción para mantener las sales en solución. Después de 2 horas se dejó que el etanol se eliminara por destilación a medida que se iba añadiendo más agua hasta 15 150 ml, la solución fue filtrada, y vertida en hielo y ácido clorhídrico en exceso. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó a 110°C, p. de f. 328-331°C (sublima).

20 C. Preparación de ácido tioxantona-3-carboxílico

Acido feniltiotereftálico (7,10 g) se calentó con ácido polifosfórico (50 g) a 210-215°C durante 2 horas con agitación ocasional. La mezcla oscura se vertió en agua y se calentó hasta el punto de ebullición, 25 y el producto de color verdoso se recogió por filtración,



se lavó con agua y se recristalizó en dimetilformamida acuosa, p. de f. 314-315°C. y una segunda cosecha por dilución de las aguas madres con ácido acético evaporadas hasta la mitad con agua dio un p. de f. 313°C-314°C.

5

D. Preparación de 3-carboxitioxantona-10,10-dióxido

Una mezcla de ácido tioxantona-3-carboxílico (0,120 g), ácido acético (6,0 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (0,12 ml) fue hervida a reflujo durante 15 horas filtrada mientras se encontraba aún caliente, y se dejó enfriar. El producto cristalizó lentamente. Se recogió por filtración y se secó a 110°C, p. de f.: 285-287°C.

15 Preparación de Referencia 9 - 3-Carboxitioxantona-10,10-dióxido

A 3-carboxitioxanteno-10,10-dióxido (0,72 g) (preparado como en el Ejemplo 27) en piridina (20 ml) se añadió una solución de Triton B en piridina (3,5 ml) que dió como resultado la formación de un color naranja intenso. Se hizo pasar aire a través de la solución durante 20 minutos, después de lo cual la solución se volvió verde pálido. Durante la reacción, la interrupción de la corriente de aire dio como resultado el desarrollo de un color azul intenso que desaparecía cuando se

414888 088

12



restablecía la corriente. Esto no ocurría cuando la reacción era completa. La solución se vertió en hielo y ácido clorhídrico en exceso y se recogió por filtración el producto de color amarillo pálido y se secó a 110°C, p. de f. 257-267°C. Después de dos recristalizaciones, en ácido acético el producto tenía un p. de f. de 282-284°C y su espectro infrarrojo era idéntico al de la muestra auténtica de 3-carboxitioxantona-10,10-dióxido.

10 Preparación de Referencia 10 - 2,6-Dicarboxitioxantona-10,10-dióxido

A ácido polifosfórico agitado (800 g) a 290°C se añadió ácido difenilsulfona-2,4',5-tricarboxílico (56,7 g) (Bennett, Can. J. Chem., 43 1880 (1965); and Bennett and Gauvin, J. Org. Chem., 34 4175 (1969)) y la temperatura se mantuvo a 290°C durante media hora. La mezcla se enfrió y se descompuso por calentamiento con agua. El sólido negro se recogió por filtración y se recristalizó dos veces en dimetilformamida, p. de f. por encima de 400°C.

Ejemplo 1 2,7-Dicarboxitioxantona-10,10-dióxido

A. Preparación de 2,4,4'-Trimetildifenil-sulfona

A una mezcla agitada de cloruro de aluminio anhidro (66,6 g) en m-xileno (100 ml) a 50°C se añe-

414888



dió gota a gota una solución de cloruro de p-toluensulfo-
nilo (50 g) en m-xileno (60 ml). La temperatura de la
mezcla de reacción se dejó elevar hasta 80°C durante 1,5
horas por calentamiento externo, y luego la mezcla fue
5 enfriada y vertida en hielo y ácido clorhídrico. El xile-
no en exceso fue destilado con vapor y el producto oleo-
so extraído con cloroformo, lavado con agua y solución
de bicarbonato de sodio, secado y evaporado. La destila-
ción a vacío dió 2,4,4'-trimetildifenil-sulfona, p. de
10 eb.: 181°C a 0,5 mm de Hg.

B. Preparación de ácido difenil-sulfona-2,4,4'-tricarbo-
xílico

2,4,4'-Trimetildifenilsulfona (32,0 g) fue
15 calentada con ácido nítrico al 35% (200 ml) en un auto-
clave a 175°C durante 1,5 horas. Esta temperatura se man-
tuvo durante 0,75 horas más. Después de enfriar el pro-
ducto sólido se recogió por filtración, se lavó con agua,
se recristalizó en dimetilformamida acuosa, y se secó a
20 110°C, dando ácido difenil-sulfona-2,4,4'-tricarboxílico,
p. de f. 352°-353°C con descomposición.

Encontrado: C 51,47%; H 3,04%; S 8,98%;

$C_{15}H_{10}O_8S$ requiere: C 51,44%; H 2,88%; S 9,15%.

25 C. Preparación de 2,7-dicarboxitioxantona-10,10-dióxido

414888



Acido difenil-sulfona-2,4,4'-tricarboxílico (8,50 g) fue calentado con ácido polifosfórico (127 g) a 290°C durante 0,5 horas con agitación. El jarabe oscuro fue enfriado y descompuesto con agua durante la noche. El producto sólido oscuro se recogió por filtración y se recrystalizó dos veces en dimetilformamida dando 2,7-dicarboxitioxantona-10,10-dióxido, p. de f. 372°-375°C con descomposición.

Encontrado: C 54,15%; H 2,47%; S 9,51%;
10 $C_{15}H_8O_7S$ requiere C 54,24%; H 2,43%; S 9,65%.

Ejemplo 2 3-Metoxicarboniltioxantona-10,10-dióxido

3-Carboxitioxantona-10,10-dióxido (2,0 g), cloruro de tionilo (25 ml), y dimetilformamida (2 gotas) fueron hervidos juntos a reflujo durante 1 hora. La solución se evaporó hasta sequedad y se añadió metanol (100 ml). La mezcla fue calentada hasta ebullición y la solución transparente filtrada y dejada enfriar. El producto, que cristalizó, se recogió por filtración y se recrystalizó en metanol dando 3-metoxicarbonil-tioxantona-10,10-dióxido, p. de f.: 145°-146°C.

Encontrado: C 59,77%; H 3,31%. $C_{15}H_{10}O_5S$
25 requiere C 59,60%; H 3,33%.

Ejemplo 3 3-(5-Tetrazolil)tioxanteno-10,10-dióxidoA. Preparación de 3-(5-Tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

3-Carboxitioxantona-10,10-dióxido fue tratado con cloruro de tionilo para producir el cloruro de ácido, el cual después de reacción con amoníaco acuoso, dio 3-carbamoyltioxantona-10,10-dióxido, p. de f. 292°C. Una solución de la carboxamida en dimetilformamida dio, después de tratamiento con cloruro de tionilo, tioxanteno-3-ciano-9-oxo-10,10-dióxido, p. de f. 282-283°C. El tratamiento del compuesto ciano con azida de sodio y cloruro de amonio en dimetilformamida dio 3-(5-Tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido que después de recristalización tenía un p. de f. de 260-262°C.

15

B. Preparación de 3-(5-Tetrazolil)-tioxanteno-10,10-dióxido

A 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido (1,25 g), lana de zinc (2,50 g) y acetato mercúrico (0,10 g) se añadió ácido acético (25 ml) y ácido clorhídrico concentrado (25 ml), y la mezcla se hirvió a reflujo durante 2 horas. Después de este tiempo se añadió una cantidad adicional de ácido clorhídrico (1,5 ml) y la mezcla se hirvió durante 4 horas más, se filtró aun caliente, se enfrió y se diluyó con agua. El producto crudo se

25

44888

12



12 mm de Hg.

B. Acido 2-(p-Etilfeniltio)tereftálico

5 Se disolvió sodio (2,0 g) en metanol (60 ml) y se añadió p-etiltiofenol (10,0 g). La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (60 ml). Se añadió nitrotereftalonitrilo (12,32 g) y la mezcla se calentó en un baño de vapor durante 3 horas. La mezcla se vertió en hielo y el producto
10 crudo se extrajo en éter. Los extractos fueron evaporados y hervidos a reflujo con una solución de hidróxido de sodio (9,0 g) en agua (250 ml) durante 16 horas. La solución fue enfriada y extraída con éter para separar algo del tiol no reaccionado, y la solución acuosa se
15 vertió en ácido clorhídrico en exceso. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua caliente y se secó a 95°C a vacío, dando ácido 2-(p-etilfeniltio)tereftálico. Una muestra recristalizada en ácido acético se descompuso sin fundir, y fue microanalizada:
20

Encontrado: C 63,33%; H 4,80%. $C_{16}H_{14}O_4S$ requiere:
C 63,56%; H 4,67%.

C. Acido 7-etiltioxantona-3-carboxílico

25 Se calentó ácido 2-(p-etilfeniltio)tereftá

414888



lico (19,0 g) con ácido sulfúrico concentrado (150 ml) a 120°C durante 1,5 horas. La solución se enfrió y se vertió en hielo. El producto se recogió por filtración, se lavó con agua, y se recristalizó en ácido acético, dando
5 ácido 7-etiltioxantona-3-carboxílico, p. de f.: 261-271°C. Una muestra fue purificada adicionalmente por conversión en el cloruro de ácido. El ácido (1,09 g) fue hervido con cloruro de tionilo (aproximadamente 10 ml) durante 1 hora y el cloruro de tionilo en exceso se separó por evapo-
10 ración. El cloruro de ácido residual se recristalizó en tolueno, luego se hidrolizó hirviéndolo con exceso de hidróxido de sodio. La acidificación dió el ácido, que se recristalizó en ácido acético y se secó a 156°C a vacío, p. de f. 276-284°C, puro por cromatografía en capa
15 delgada.

Encontrado: C 67,51%; H 4,23%. $C_{16}H_{12}O_3S$ requiere:
C 67,59%; H 4,25%.

D. 3-Carboxi-7-etiltioxantona-10,10-dióxido

20 Acido 7-etiltioxantona-3-carboxílico (0,25 g), peróxido de hidrógeno al 30% (0,25 ml) y ácido acético (2,5 ml) fueron mezclados y hervidos a reflujo durante 4 horas. Se añadió más ácido acético para disolver completamente el producto y la solución a ebullición fue
25 filtrada y enfriada. El 3-carboxi-7-etiltioxantona-10,10-

414888

-dióxido cristalizó y fue recogido por filtración y secado, p. de f. 300-303°C.

Encontrado: C 60,55%; H 3,85%. $C_{16}H_{12}O_5S$ requiere C 60,76%; H 3,82%.

5

Ejemplo 5 - 7-Etil-3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

A. 3-Ciano-7-etiltioxantona

Acido 7-etiltioxantona-3-carboxílico (6,07 g) fue hervido a reflujo en cloruro de tionilo (40 ml) que contenía dimetilformamida (1 gota). El cloruro de tionilo se separó por destilación y el cloruro de ácido residual se trató con amoniaco 0,880 (140 ml). La mezcla se hirvió durante 20 minutos, se enfrió, y la amida se separó por filtración y se secó. A una solución de la amida en dimetilformamida (100 ml) enfriada a -30°C, se añadió cloruro de tionilo (15 ml) en pequeñas porciones con enfriamiento. Cuando la adición hubo sido completada la mezcla se dejó reposar a 0°C durante 20 minutos, se vertió en agua y la 3-ciano-7-etiltioxantona cruda se recogió por filtración y se secó, p. de f. 198-215°C. Una muestra recristalizada en ácido acético tenía un p. de f. 210-216°C.

25 B. 7-Etil-3-(5-tetrazolil)tioxantona

414888



3-Ciano-7-etiltioxantona (5,3 g), azida de sodio (1,55 g), y cloruro de amonio (1,26 g) en dimetilformamida fueron calentados a 120°C durante 3 horas, se enfrió, y se vertió en ácido clorhídrico diluido. El precipitado sólido se recogió por filtración y se recristalizó dos veces en ácido acético dando 7-etil-3-(5-tetrazolil)tioxantona, p. de f. 247°C, con descomposición.

Encontrado: C 61,92%; H 4,05%; N 18,18%.

$C_{16}H_{12}N_4OS$ requiere C 62,32%; H 3,92%; N 18,17%.

10

C. 7-Etil-3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

7-Etil-3-(5-tetrazolil)tioxantona (1,0 g) en ácido acético (10 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (1,0 ml) fueron hervidos a reflujo durante 2 horas. Al enfriar, cristalizó el 7-etil-3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido (0,76 g) y se recogió por filtración y se secó, p. de f. 239°C con descomposición.

15

Encontrado: C 56,46%; H 3,55%; N 16,46%.

$C_{16}H_{12}N_4O_3S$ requiere C 56,21%; H 3,66%; N 16,47%.

20

Ejemplo 6 - 7-terc.Butil-3-carboxitioxantona-10,10-dióxido

A. Acido 2-(p-terc.Butilfeniltio)tereftálico

Partiendo de p-terc.-butiltiofenol (8,30 g) y nitrotereftalonitrilo (8,65 g), se preparó del mis-

22-6-73

414888



mo modo que el análogo etílico el ácido 2-(p-terc.-butilfeniltio)tereftálico (5,23 g) p. de f. 325-326°C.

Encontrado: C 65,64%, H 5,83%. $C_{18}H_{18}O_4S$
requiere: C 65,43%; H 5,49%.

5

B. Acido 3-terc.butiltioxantona-3-carboxílico

Se ciclizó ácido 2-(p-terc.butilfeniltio)-tereftálico (5,23 g) calentándolo con ácido sulfúrico concentrado (50 ml) en un baño de vapor durante 10 horas.

10 La solución se enfrió y diluyó con agua, y el producto precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en etanol dando ácido 7-terc.butiltioxantona-3-carboxílico, p. de f. 252-257°C. Una muestra recristalizada en
15 ácido acético tenía un p. de f. de 259-261°C.

Encontrado: C 69,30%; H 5,20%. $C_{18}H_{16}O_3S$
requiere C 69,21%; H 5,16%.

C. 7-terc.Butil-3-carboxitioxantona-10,10-dióxido

20 Acido 7-terc.-butiltioxantona-3-carboxílico (1,52 g) en ácido acético (15 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (3,0 ml) fue hervido a reflujo durante 2
horas. Al enfriar, se separó 7-terc.-butil-3-carboxitioxantona-10,10-dióxido y se recogió por filtración y se
25 recristalizó, una vez en ácido acético y una vez en eta-

414888



nol acuoso, dando un p. de f. de 259-262°C.

Encontrado: C 62,76%; H 4,69%; $C_{18}H_{16}O_5S$
requiere C 62,78%; H 4,68%.

5 Ejemplo 7 - 7-terc.-Butil-3-(5-tetrazolil)tioxantona-
-10,10-dióxido

A. 7-terc.-Butiltioxantona-3-carboxamida

Acido 7-terc.-butiltioxantona-3-carboxílico
(2,0 g) fue hervido a reflujo con cloruro de tionilo (20
10 ml) durante 30 minutos. El cloruro de tionilo se separó
por evaporación y el residuo se disolvió en tolueno ca-
liente (25 ml) y se decantó una pequeña cantidad de im-
purezas alquitranosas. La evaporación dió el cloruro de
ácido que se trató con amoníaco 0,880 (50 ml), suavemen-
15 te calentado en un baño de agua, se filtró y se lavó con
agua dando después de secado 7-terc.butiltioxantona-3-
-carboxamida, p. de f. 274-275°C.

B. 7-terc.Butil-3-cianotioxantona

20 7-terc.Butiltioxantona-3-carboxamida (1,67
g) se disolvió en dimetilformamida caliente (15 ml) y se
enfrió a -60°C. Se añadió cloruro de tionilo (3,0 ml) y
la mezcla se dejó calentar hasta 0°C. en un baño de hie-
lo durante 20 minutos, se vertió en agua, y se recogió
25 por filtración y se secó la 7-terc.butil-3-cianotioxan-

414338



tona, p. de f. 181-184°C.

C. 7-terc.Butil-3-(5-tetrazolil)tioxantona

Una mezcla de 7-terc.butil-3-cianotioxan-
5 tona-10,10-dióxido (1,25 g), azida de sodio (0,31 g),
cloruro de amonio (0,25 g) y dimetilformamida (15 ml) se
calentó a 125-130°C durante 4 horas, se enfrió, y se ver-
tió en ácido clorhídrico diluido. El producto precipita-
do amarillo se recogió por filtración y se recristalizó
10 en dimetilformamida dando 7-terc.butil-3-(5-tetrazolil)-
tioxantona, p. de f. 277°C con descomposición.

Encontrado: C 64,33%; H 5,11%; N 16,68%.

$C_{18}H_{16}N_4OS$ requiere C 64,27%; H 4,80%; N 16,66%.

15 D. 7-terc.-Butil-3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxi-
do

7-terc.Butil-3-(5-tetrazolil)tioxantona
(1,0 g) se hirvió a reflujo con ácido acético (10 ml) y
peróxido de hidrógeno al 30% (1,0 ml) durante 2 horas,
20 se diluyó con agua hasta el punto de saturación en la
ebullición, se filtró y se enfrió. El 7-terc.butil-3-
-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido cristalizó y
se recogió por filtración y se recristalizó en dimetil-
formamida, p. de f. 228°C con descomposición.

25 Encontrado: C 58,28%; H 4,47%; N 14,74%.

414888



horas. El precipitado de color verde mate fue filtrado a partir de la mezcla enfriada y dejado reposar durante la noche en ácido clorhídrico 2N (200 ml). El producto se recogió por filtración, se lavó con agua, y se calentó con una solución de hidróxido de sodio normal (400 ml). Se recogió por filtración un residuo de color negro y el filtrado se acidificó para precipitar el ácido difenil-sulfuro-2,2'-dicarboxílico que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, p. de f. 232-234°C. Una muestra recristalizada en ácido acético tenía un p. de f. 236°C.

Encontrado: C 61,42%; H 3,72%; $C_{14}H_{10}O_4S$ requiere C 61,32%; H 3,68%.

15 D. Acido tioxantona-4-carboxílico

Acido difenil-sulfuro-2,2'-dicarboxílico (19,0 g) se calentó en un baño de vapor con ácido sulfúrico concentrado (150 ml) durante 1 hora, y la solución de color oscuro se enfrió y vertió en agua. El precipitado de color amarillo se recogió por filtración, se lavó bien con agua y se secó, dando ácido tioxantona-4-carboxílico. Una muestra recristalizada en dimetilformamida, y luego en ácido acético tenía un p. de f. de 353°C (con sublimación).

25 Encontrado: C 65,47%; H 3,14%. $C_{14}H_8O_3$ requiere: C 65,74%;

414888



H 3,28%.

E. 4-Carboxitioxantona-10,10-dióxido

5 Acido tioxantona-4-carboxílico (5,0 g),
ácido acético (100 ml) y peróxido de hidrógeno al 30%
(5,0 ml) fueron hervidos a reflujo durante 1 hora. Al
enfriar, cristalizó la 4-carboxitioxantona-10,10-dióxi-
do y se recogió por filtración y secó p. de f. 237°C.

10 Encontrado: C 58,14%; H 2,95%. $C_{14}H_8O_5$
requiere C 58,34%; H 2,80%.

Ejemplo 9 - 4-(5-Tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

A. 4-Cianotioxantona-10,10-dióxido

15 4-Carboxitioxantona-10,10-dióxido (2,10 g)
se hirvió con cloruro de tionilo (15 ml) que contenía
una gota de dimetilformamida durante 10 minutos, se en-
frió y se evaporó. El cloruro de ácido residual se tra-
tó con amoníaco 0,880 (30 ml) y se calentó suavemente
en un baño de vapor durante 10 minutos. La amida sólida
20 (1,75 g) se recogió por filtración y se secó (p. de f.
252°-254°C). Dicha amida se disolvió en dimetilformami-
da caliente (30 ml) y se enfrió hasta -70°C. Se añadió
cloruro de tionilo (4,0 ml) y la solución se mantuvo en
un baño de hielo durante 30 minutos. La mezcla se ver-
25 tió en agua fría y la 4-cianotioxantona-10,10-dióxido



414888

se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó,
p. de f. 289-291°C.

B. 4-(5-Tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

5 4-Cianotioxantona-10,10-dióxido (1,35 g),
azida de sodio (0,39 g), cloruro de amonio (0,32 g) y
dimetilsulfóxido fueron calentados juntos a 125-130°C
durante 6,5 horas. La mezcla fue enfriada, vertida en
ácido clorhídrico diluido y el producto precipitado se
10 recogió por filtración. Se calentó moderadamente con
solución de bicarbonato de sodio al 1%, se filtró y el
filtrado se acidificó, con ácido clorhídrico diluido.
El 4-(5-tetrazolilo)tioxantona-10,10-dióxido se reco-
gió por filtración y se recristalizó en ácido acético,
15 p. de f. 271°C con descomposición.

Encontrado: C 53,50%; H 2,70%; N 18,04%. $C_{14}H_8N_4O_3S$ re-
quiere C 53,85%; H 2,58%; N 17,95%.

20 Ejemplo 10 - 3-((2-Carboxietil)-5-tetrazolil)-tioxanto-
na-10,10-dióxido

3-bromopropionato de etilo (9,05 g) en ace-
25 tona (70 ml) fue añadido a 3-(5-tetrazolil)tioxantona-
-10,10-dióxido (15,6 g) e hidróxido de sodio (2,0 g) en
agua (15 ml). La mezcla fue hervida a reflujo durante
8 horas. Al enfriar el producto éster cristalizó y se

414388



recogió por filtración, se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio y se recristalizó en etanol, p. de f. 143-145°C. El ester (4,5 g) fue hervido con una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (40 ml) y ácido acético (120 ml) durante 3 horas. Al enfriar, el 3-((2-
5 -carboxietil)-5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido cristalizó y se recogió por filtración y se lavó con agua, p. de f. 206-207°C.

Encontrado: C 53,10%; H 3,22%; N 14,59%.

10 $C_{17}H_{12}N_4O_5S$ requiere C 53,12%; H 3,15%; N 14,58%.

Ejemplo 11 - 3-(2-Metil-5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

A una solución de etóxido de sodio en etanol (20 ml) (preparada a partir de 0,46 g. de sodio) se
15 añadió 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido (6,24 g). Se añadió yoduro de metilo (2,84 g) y la mezcla se hirvió a reflujo durante 2 horas. Durante el período de reflujo se depositó un producto amarillo. Al enfriar
20 se recogió por filtración, se lavó con agua y se recristalizó dos veces con ácido acético dando 3-(2-metil-5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido en forma de agujas amarillas, p. de f. 204-205°C.

25 Ejemplo 12 - 3-(2-(3-Dimetilaminopropil)-5-tetrazolil)-

414600



-tioxantona-10,10-dióxido

Se disolvió sodio (0,69 g) en etanol (45 ml) y se añadió 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido (4,68 g). Se añadió clorhidrato de cloruro de 3-dimetilaminopropil (2,37 g) a la mezcla, la cual fue luego agitada y hervida a reflujo durante 2,5 horas. Al enfriar se separó algo de sólido, el cual se recogió por filtración y se deshechó. Durante la noche se separaron cristales amarillos de 3-(2-(3-dimetilaminopropil)-5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido y se recogió por filtración y se recristalizó en etanol, p. de f. 141-142°C.

Encontrado: C 57,96%; H 5,00%; N 17,58%.

$C_{19}H_{19}N_5O_3S$ requiere C 57,41%; H 4,82%; N 17,62%.

15 Ejemplo 13 - 3-(2-Carboximetil-5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

Se disolvió sodio (0,46 g) en etanol (20 ml) y se añadió 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido (6,24 g). A la mezcla se añadió bromoacetato de etilo (3,34 g), el cual fue hervido a reflujo durante 1,5 horas. El producto intermedio de éster se depositó durante este tiempo, y después de enfriar se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, p. de f. 194-195°C. El éster fue hervido con ácido clorhídrico concentrado (40 ml) y ácido acético (120 ml) durante 2 horas. Al en-

414888



(60 g) en agua (300 ml) durante 2 horas, se enfrió, se filtró y se acidificó con ácido clorhídrico en exceso. La cromatografía en capa delgada indicó la presencia de 2 componentes en el sólido cremoso precipitado. La re-
5 cristalización en ácido acético produjo un subproducto p. de f. 240°-290°C, y la dilución de las aguas madres de recristalización dio un sólido que fue recristalizado en etanol acuoso proporcionando principalmente ácido 4-cloro-3-mercaptobenzoico, p. de f. 209°-211°C.

10

B. Acido 4-cloro-3-(o-nitrofeniltio)benzoico

Se disolvió sodio (2,93 g) en metanol anhidro (100 ml), se añadió ácido 4-cloro-3-mercaptobenzoico (12,0 g), y la solución se evaporó hasta sequedad. El
15 residuo fue disuelto en dimetilsulfóxido (130 ml) y se añadió o-cloronitrobenzeno (10,0 g). La mezcla fue calentada en un baño de vapor durante 30 minutos, vertida en agua, y extraída con cloroformo (dos veces con 75 ml cada
20 una). La solución acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico y el ácido 4-cloro-3-(o-nitrofeniltio)-benzoico precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se recristalizó en ácido acético, p. de f. 261°-262°C.

25

C. Acido 4-cloro-3-(o-nitrofenilsulfonil)

22-6-73

- 78 -

414888



benzoico

Acido 4-cloro-3-(o-nitrofeniltio)benzoico (13,1 g), ácido acético (250 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (17,5 ml) fueron hervidos juntos bajo reflujo durante 1 hora. Fueron añadidas dos porciones adicionales (17,5 ml) de peróxido de hidrógeno; llevando a reflujo 1 hora después de cada adición, y la mezcla de reacción fue luego enfriada, diluida con agua, y el ácido 4-cloro-3-(o-nitrofenilsulfonil)benzoico se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, p. de f. 242-245°C. Una muestra recristalizada en metanol tenía un p. de f. 244-246°C.

D. Acido 3-(o-aminofenilsulfonil)-4-cloro-benzoico

Una mezcla de ácido 4-cloro-3-(o-nitrofenilsulfonil)benzoico (1,71 g), cloruro estannoso (3,12 g), ácido clorhídrico concentrado (6,6 ml) y ácido acético (25 ml) fue calentada en un baño de vapor durante 30 minutos, enfriada, y diluida con agua. El ácido 3-(o-aminofenilsulfonil)-4-clorobenzoico se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, p. de f. 235-238°C, proporcionando por recristalización en ácido acético, un p. de f. 246°-248°C.

25



E. 3-Carboxitiantreno-5,5-dióxido

Acido 3-(o-aminofenilsulfonil)-4-cloroben-
zoico (6,00 g) fue agitado con ácido clorhídrico concen-
trado (8,0 ml) y agua (12,0 ml) y tratado a 0-5°C con
5 una solución de nitrito de sodio (1,50 g) en agua (30
ml) durante 30 minutos. Después de una agitación adicio-
nal de 15 minutos la suspensión fue pipeteada en una so-
lución de etilxantato de potasio (10,2 g) e hidróxido de
sodio (1,60 g) en agua (50 ml) a 45-50°C. Tuvo lugar el
10 desprendimiento vigoroso de nitrógeno. Después de comple-
tarse la adición la solución ahora transparente fue ca-
lentada hasta ebullición y se añadió más hidróxido de
sodio (3,20 g). La ebullición fue continuada durante 20
minutos adicionales, y la solución fue luego enfriada,
15 filtrada y acidificada con ácido clorhídrico. El ácido
precipitado sólido se recogió por filtración, se lavó
con agua, y se recristalizó en ácido acético dando 3-
-carboxitiantreno-5,5-dióxido, p. de f. 297-304°C; por
recristalización adicional en etanol tenía un p. de f.
20 302-305°C.

Encontrado: C 53,35%; H 2,94%; $C_{13}H_8O_4S_2$
requiere C 53,43%; H 2,76%.

Ejemplo 15 - 3-(5-Tetrazolil)tiantreno-5,5-dióxido

25

A. 3-Cianotiantreno-5,5-dióxido

414888



3-Carboxitiantreno-5,5-dióxido (0,70 g),
cloruro de tionilo (10,0 ml) y dimetilformamida (1 gota)
fueron hervidos juntos a reflujo durante 30 minutos; lue-
go se evaporó hasta sequedad dando el cloruro de ácido,
5 el cual fue tratado con amoníaco 0,880 (10,0 ml), se ca-
lentó suavemente hasta 50°C, y la amida sólida se recogió
por filtración, se lavó con agua y se secó. A la amida,
disuelta en dimetilformamida (15 ml) y enfriada a -60°C,
se añadió cloruro de tionilo (1,5 ml) y la solución se
10 dejó reposar a 0°C en un baño de hielo durante 20 minutos.
Luego se vertió en hielo y el 3-cianotiantreno-5,5-dióxi-
do sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y
se secó, p. de f. 210-211°C.

15 B. 3-(5-Tetrazolil)tiantreno-5,5-dióxido
3-Cianotiantreno-5,5-dióxido (0,55 g), azi-
da de sodio (0,36 g), cloruro de amonio (0,30 g) y dime-
tilformamida (15 ml) fueron calentados juntos a 130-135°C
durante 3 horas. La mezcla fue enfriada, vertida en áci-
do clorhídrico diluido, y el producto precipitado acei-
20 toso fue extraído con cloroformo y lavado con agua. Al
reposar, cristalizó el 3-(5-tetrazolil)tiantreno-5,5-dió-
xido, p. de f. 233°C. (con descomposición).

Encontrado: C 49,19%; H 2,58%; N 17,55%.

25 $C_{13}H_8N_4O_2S_2$ requiere: C 49,37%; H 2,55%; N 7,72%.

414988



Ejemplo 16 - 2-Carboxi-8-metilfenoxatiin-10,10-dióxido

A. Eter 4,4'-dimetildifenílico

5 p-Bromotolueno (51 g), p-cresol (33 g) e hidróxido de potasio (18,5 g) fueron agitados mecánicamente en un baño de hielo durante 30 minutos, y luego calentados a 90°C durante 1 hora. Se añadió bronce de cobre (2,0 g) y el calentamiento continuó durante 1 hora más a 190°C, y luego entre 220° y 230°C durante 2,5 horas. Después de
10 enfriar, el residuo se extrajo con cloroformo, se filtró, y el extracto se lavó con agua, se secó, se evaporó y cristalizó en etanol dando el éter 4,4'-dimetildifenílico p. de f. 49-50°C.

B. 2,8-Dimetilfenoxatiin

15 Eter 4,4'-dimetildifenílico (28,0 g), azufre (4,40 g) y cloruro de aluminio fueron agitados y calentados juntos a 75-80°C durante 1 hora y a 100°C durante 4 horas. La mezcla fue enfriada y vertida en ácido clorhídrico. El producto sólido oleoso se separó, se trituró con metanol y se recogió por filtración, y el producto
20 2,8-dimetilfenoxatiin, se recrystalizó en metanol, p. de f. 69-70°C.

C. 2,8-Dimetilfenoxatiin-10,10-dióxido

25 En ácido acético (30 ml) a ebullición se

41-388



disolvió 2,8-dimetilfenoxatiin (5,90 g) y se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno al 30% (10,0 ml). Después de 2 horas a ebullición a reflujo, la solución resultante se filtró mientras estaba a ebullición, y al enfriar cristalizó el 2,8-dimetilfenoxatiin-10,10-dióxido y se recogió por filtración y se secó, p. de f. 175-176°C.

D. 2-Carboxi-8-etilfenoxatiin-10,10-dióxido

2,8-dimetilfenoxatiin-10,10-dióxido (5,30 g) fue disuelto en ácido acético a ebullición (100 ml) y se añadió trióxido de cromo (5,70 g) en ácido acético (50 ml). La solución fue hervida a reflujo durante 6 horas. Al enfriar cristalizó el material de partida (2,38 g), p. de f. 177-178°C y fue recogido por filtración, y la dilución con agua proporcionó más material sólido (2,00 g) que fue calentado moderadamente con solución de bicarbonato de sodio al 5% y filtrado, dando 1,35 g de material de partida p. de f. 170-174°C. La acidificación del filtrado con ácido clorhídrico dió 2-carboxi-8-metilfenoxatiin-10,10-dióxido, que fue recogido por filtración y lavado con agua, p. de f. 274-276°C.

Encontrado: C 57,69%; H 3,35%; $C_{14}H_{10}O_5S$ requiere C 57,94%; H 3,47%.

25 Ejemplo 17 - 8-Metil-2(5-tetrazolil)fenoxatiin-10,10-dió-

44888



xido

2-Carboxi-8-metilfenoxatiin-10,10-dióxido
(0,22 g), cloruro de tionilo (4,0 ml) y dimetilformamida (1 gota) fueron hervidos juntos a reflujo durante 30
5 minutos y evaporados hasta sequedad. El cloruro de ácido residual fue tratado con amoníaco 0,880 (10 ml) y la mezcla dejada reposar durante la noche. La amida sólida fue luego recogida por filtración, secada, disuelta en dimetilformamida caliente (5,0 ml), y enfriada a -60°C. Se
10 añadió cloruro de tionilo (0,70 ml) y la mezcla se dejó a 0°C en un baño de hielo. La dilución con agua helada precipitó el 2-ciano-8-metilfenoxatiin-10,10-dióxido, y el nitrilo crudo secado, p. de f. 263-267°C, fue calentado con azida de sodio (0,12 g), cloruro de amonio (0,10
15 g) y dimetilformamida a 125-130°C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con solución de hidróxido de sodio 0,1N (20 ml) y extraída con cloroformo (20 ml). La acidificación de la solución acuosa precipitó el 8-metil-2-(5-tetrazolil)fenoxatiin-10,10-
20 -dióxido que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, p. de f. 233°C, con descomposición.

Encontrado: C 53,05%; H 3,21%; N 18,01%.

$C_{14}H_{10}N_4O_3S$ requiere C 53,51%; H 3,21%; N 17,83%.

25 Ejemplo 18 - 2-Carboxi-6-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-

474 388

12



-dióxido

7-Metil-3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-
-dióxido (0,78 g) fue puesto en suspensión en ácido acé-
tico (50 ml) y se añadió gota a gota trióxido de cromo
5 (0,98 g) en agua (2,0 ml) seguido por ácido sulfúrico con-
centrado (0,5 ml) añadido gota a gota. La mezcla fue ca-
lentada en un baño de vapor durante 1 hora, y luego her-
vida a reflujo durante 4 horas. Se añadió más trióxido de
cromo (0,98 g) y la mezcla se hirvió durante 16 horas más.
10 La solución de color verde fue diluida con agua, y el só-
lido precipitado recogido por filtración y lavado con
agua. El sólido se hirvió con ácido acético (200 ml),
filtrándose a ebullición.

El material insoluble (0,26 g) fue elimina-
15 do, y al enfriar y dejar reposar, se separó el 2-carboxi-
-6-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido. Este fue reco-
gido por filtración, lavado con agua y secado. La sal di-
potásica fue obtenida disolviendo el sólido en la canti-
dad mínima posible de solución de bicarbonato de potasio
20 saturada moderadamente caliente. Al enfriar en un baño de
hielo se separó la sal dipotásica trihidratada y se reco-
gió por filtración, se lavó con un poco de agua-hielo y
se secó.

Encontrado: C 37,04%; H 2,24%; N 11,31%.

25 $C_{15}H_6K_2N_4O_5S \cdot 3H_2O$ requiere: C 37,03%; H 2,47%; N 11,52%.

414888



Ejemplo 19 - 3-Carboxi-7-clorotioxantona-10,10-dióxido

A. p-Clorofeniltiotereftalonitrilo

Se disolvió sodio (1,15 g) en metanol seco (35 ml), y se añadió p-clorotiofenol (7,23 g). La solución se evaporó y se añadió dimetilsulfóxido (40 ml) al residuo, seguido por nitrotereftalonitrilo (8,65 g). La solución se calentó en un baño de hielo durante 30 minutos, se vertió en agua fría, y el p-clorofeniltiotereftalonitrilo precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, p. de f. 162-165°C. Una muestra recristalizada en isopropanol tenía un p. de f. 167-168°C.

B. Acido p-clorofeniltiotereftálico.

p-Clorofeniltiotereftalonitrilo (8,0 g) fue hervido a reflujo con hidróxido de sodio (4,55 g) en agua (150 ml) durante 16 horas. La filtración de la solución caliente dio la diamida, p. de f. 308-310°C y la acidificación del filtrado con ácido clorhídrico dio ácido p-clorofeniltiotereftálico, p. de f. 346-347°C. Una muestra recristalizada en ácido acético tenía p. de f. 353-354°C.

C. Acido p-clorofenilsulfoniltereftálico

Acido p-clorofeniltiotereftálico (2,0 g),

4 4 8 8 8

12



ácido acético (20 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (2,0 ml) fueron hervidos juntos a reflujo durante 30 minutos. Se añadió más peróxido de hidrógeno (2,0 ml) y la ebullición continuó durante 30 minutos más, La solución se evaporó parcialmente, se diluyó con agua, y el ácido p-clorofenilsulfoniltereftálico precipitado se recogió por filtración y se recrystalizó en ácido acético acuoso, p. de f. 270-272°C.

10 D. 3-Carboxi-7-clorotioxantona-10,10-dióxido

Acido p-clorofenilsulfoniltereftálico (5,0 g) fue disuelto en ácido sulfúrico concentrado (50 ml) y calentado a 240°C durante 2 horas. La solución fue enfriada, vertida en hielo, y el 3-carboxi-7-clorotioxantona-10,10-dióxido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se recrystalizó en ácido acético, p. de f. 352-355°C.

20 Encontrado: C 52,06%; H 2,16%. $C_{14}H_7ClO_5S$
requiere : C 52,10%; H 2,19%.

Ejemplo 20 - 7-Cloro-3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

25 A. 2-(p-Clorofeniltio-4-(5-tetrazolil)benzoniitrilo



p-Clorofeniltiotereftalonitrilo (3,28 g), azida de sodio (0,78 g), cloruro de amonio (0,65 g) y dimetilformamida (30 ml) fueron calentados juntos en un baño de vapor durante 16 horas. La mezcla fue enfriada y vertida en ácido clorhídrico diluido. El aceite que precipitó y solidificó lentamente fue disuelto en solución de bicarbonato de sodio y la solución se extrajo con cloroformo para separar el material de partida inalterado. La acidificación de la solución acuosa dio lugar a la precipitación del 2-(p-clorofeniltio)-4-(5-tetrazolil)benzonitrilo, que se descompone a 222°C.

B. Acido 2-(p-clorofeniltio)-4-(5-tetrazolil)benzoico

2-(p-clorofeniltio)-4-(5-tetrazolil)benzonitrilo (3,24 g) fue disuelto en solución de hidróxido de sodio 0,5N (150 ml) y se hirvió a reflujo durante 16 horas. La solución moderadamente caliente fue acidificada con ácido clorhídrico y el precipitado de ácido 2-(p-clorofeniltio)-4-(5-tetrazolil)benzoico se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó, se descompone a 245°C.

C. 7-cloro-3-(5-tetrazolil)tioxantona

Acido 2-(p-clorofeniltio)-4-(5-tetrazolil)-

44888



benzoico (3,41 g) fue calentado con ácido polifosfórico (70 g) en un baño de vapor durante 1 hora. La mezcla de reacción se descompuso por calentamiento moderado con agua, y el producto se recogió por filtración, se lavó con agua, se recristalizó en dimetilformamida y se secó a 156°C a vacío, dando 7-cloro-3-(5-tetrazolil)tioxantona, que se descompone sin fundir.

Encontrado: C 53,75%; H 2,27%; N 17,93%.

$C_{14}H_7ClN_4OS$ requiere : C 53,42%; H 2,24%; N 17,80%.

10

D. 7-cloro-3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

7-Cloro-3-(5-tetrazolil)tioxantona (1,21 g), ácido acético (20 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (3,5 ml) fueron hervidos juntos a reflujo durante 2,5 horas. El sólido no pasó a solución completamente. La mezcla fue enfriada y el producto sólido se recogió por filtración y recristalizó dos veces en dimetilformamida dando 7-cloro-3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido, que se descompone sin fundir.

20

Encontrado: C 48,65%; H 2,10%; N 15,85%.

$C_{14}H_7ClO_3S$ requiere : C 48,49%; H 2,03%; N 16,16%.

25

Ejemplo 21 - 3-Carboxi-7-metoxitioxantona-10,10-dióxido

BA. p-metoxifeniltioteredtalónitrilo

414868

12



En metanol (120 ml) se disolvió sodio (4,66 g) y se añadió p-metoxitiofenol (28,3 g, preparado por el método empleado para el p-etiltiofenol). La solución fue evaporada hasta sequedad y el residuo disuelto en dime-
5 tilsulfóxido (200 ml). Se añadió nitrotereftalonitrilo (34,9 g), y la solución resultante se calentó en un baño de vapor durante 1 hora. Al diluir la solución enfriada con agua, cristalizó el p-metoxifeniltiotereftalonitrilo y fue recogido por filtración y secado. Una muestra re-
10 cristalizada en etanol tenía un p. de f. de 126-127°C.

B. Acido p-metoxifeniltiotereftálico

p-Metoxifeniltiotereftalonitrilo (1,60 g), hidróxido de sodio (0,91 g) y agua (30 ml) fueron hervi-
15 dos juntos a reflujo durante 8 horas. Se filtró un residuo sólido de la mezcla de reacción y el líquido filtrado se acidificó con ácido clorhídrico. Se recogió por filtración el ácido p-metoxifeniltiotereftálico, se lavó con agua y se secó. Una muestra recristalizada en
20 ácido acético tenía un p. de f. de 326°C.

C. Acido 7-metoxitioxantona-3-carboxílico

Acido p-metoxifeniltiotereftálico (13,4 g) fue calentado en ácido polifosfórico (260 g) a 120°C du-
25 rante 2 horas, y luego a 140°C durante 4 horas. La mezcla

44888



de reacción fue descompuesta por calentamiento moderado con agua y el producto sólido fue recogido por filtración y lavado bien con agua. La recristalización en ácido acético dio ácido 7-metoxitioxantona-3-carboxílico impuro,
5 p. de f. $>360^{\circ}\text{C}$.

D. 3-Carboxi-7-metoxitioxantona-10,10-dióxido

Acido 7-metoxitioxantona-3-carboxílico (1,50
10 g), ácido acético (25 ml) y peróxido de hidrógeno al 30%
(1,0 ml) fueron hervidos juntos a reflujo durante 2 ho-
ras. Algo de sólido quedó sin disolver. La mezcla fue
enfriada y filtrada, y el residuo recristalizado primero
en ácido acético, y luego en dimetilformamida dio 3-car-
15 boxi-7-metoxitioxantona-10,10-dióxido, p. de f. 324-
-327°C.

Encontrado: C 56,33%; H 3,15%; $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{S}$
requiere : C 56,61%; H 3,17%.

20 Ejemplo 22 - Sal sódica de 3-(5-tetrazolil)tioxantona-
-10,10-dióxido

A. Preparación de 3-carboxitioxantona-10,10-dióxido

3-Carboxitioxantona-10,10-dióxido (15,0 g)
(preparado como en la preparación de referencia 4) fue
25 llevado a reflujo con cloruro de tionilo (100 ml) duran-

414888



te 2 horas. La solución transparente fue evaporada a presión reducida para dar un residuo sólido. Se añadió tetracloruro de carbono y se reevaporó, repitiendo varias veces, para separar cualquier cantidad de cloruro de tionilo restante. El sólido resultante se añadió en porciones a amoniaco acuoso (75 ml de agua, 75 ml de amoniaco 0,880) con agitación, se agitó durante dos horas, y el sólido resultante de color rosa fue filtrado, lavado con agua y secado a 100°C, y luego a 110°C bajo vacío. El 3-carbamoyltioxantona-10,10-dióxido resultante cuando se recristalizó en dimetilformamida tenía un punto de fusión de 292°C.

B. Preparación de 3-cianotioxantona-10,10-dióxido

3-carbamoyltioxantona-10,10-dióxido (32,5 g) fue disuelto en dimetilformamida (aproximadamente 1 litro) y se enfrió a -10°C en un baño de etanol y dióxido de carbono sólido. Luego se añadió cloruro de tionilo (80 ml) en porciones durante un periodo de 0,5 horas, manteniendo la temperatura interna entre -5 y -10°C. La agitación continuó a esta temperatura durante 2 horas más. La mezcla de reacción se vertió luego en hielo-agua. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó bien con agua, y se secó a 100°C. El 3-cianotioxantona-10,10-dióxido resultante tenía un punto de fusión de 282-283°C.

414888



C. Preparación de sal sódica de 3-(5-tetrazolil)tioxan-
tona-10,10-dióxido

3-Cianotioxantona-10,10-dióxido (28,2 g),
azida de sodio (7,5 g), cloruro de amonio (6,7 g) y di-
5 metilformamida (180 ml) fueron calentados juntos modera-
damente en un baño de vapor durante un total de 7 horas,
se dejó reposar durante dos días a temperatura ambiente
y luego se vertió en hielo y ácido clorhídrico concentra-
do. El precipitado de color crema se recogió por filtra-
10 ción y se calentó moderadamente con solución de hidróxi-
do de sodio acuoso N (110 ml) en un baño de vapor. La
mezcla se separó del material insoluble por filtración,
y el filtrado depositó el producto requerido al enfriar.
Este se recogió por filtración, se lavó en un poco de
15 agua fría, y se secó bajo vacío a aproximadamente 90°C,
dando la sal sódica de 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-
-dióxido que cuando se dispersaba en un disco de bromuro
de potasio tenía el espectro infrarrojo representado en
la figura 1, (Unicam SP 200 - Unicam Instruments Ltd.,
20 Cambridge).

Ejemplo 23 - 3-(5-Tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

La sal sódica del Ejemplo 22 (2,0 g) se di-
solvió en agua destilada (75 ml) con calentamiento modera-
25 do. La solución amarillo/naranja fue luego acidificada

414883



hasta un color rojo congo con ácido clorhídrico 2N para precipitar el producto requerido. Dicho producto se recogió por filtración, se lavó con agua y se recristalizó en ácido acético glacial a ebullición, filtrando a ebullición. Los cristales amarillos resultantes fueron recogidos por filtración, lavados con un poco de ácido acético glacial frío, y finalmente secados a vacío a 140°C. El producto, 2-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido tenía un punto de fusión de 260-262°C. (con descomposición).

Ejemplo 24 - 3-Carboxidibenzotiofeno-5,5-dióxido

A. Preparación de 3-nitrodibenzotiofeno-5,5-dióxido

A una mezcla de ácido acético (77 ml) y ácido sulfúrico (77 ml) fue añadido dibenzotiofeno-5,5-dióxido (35,0 g), y la mezcla se enfrió a 4°C. Se comenzó la adición de un total de 197 g (131 ml) de ácido cítrico fumante, pero en un tiempo breve la pasta resultante llegó a ser demasiado espesa para poder agitar eficazmente, y se añadieron 77 ml adicionales de ácido acético. Se observó que ocurría un calentamiento local debido a la agitación ineficaz, pero la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a 4°C tanto como fue posible. Cuando la adición fue completa (aproximadamente 20 minutos), la mezcla fue agitada a 4°C du-

4 14 338



rante un periodo de 30 minutos adicionales, y luego vertida en agua. El nitrocompuesto crudo fue recogido por filtración y recristalizado en dimetilformamida, p. de f. 259-°C.

5

B. Preparación de clorhidrato de 3-aminodibenzotiofeno-5,5-dióxido

Una mezcla de 3-nitrodibenzotiofeno-5,5-dióxido (30,0 g), estaño granulado (75 g), ácido clorhídrico concentrado (425 ml) y agua (750 ml) fue hervida a reflujo hasta que se disolvió la totalidad del compuesto nitro de color amarillo (2,5 horas). La solución a ebullición fue filtrada a través de un embudo de vidrio sinterizado, separándose el estaño no disuelto (aproximadamente 24 g), y el clorhidrato cristalino, que se separó de la solución al enfriar, se recogió por filtración y se secó a temperatura ambiente a vacío, p. de f. 235°C.

20 C. Preparación de 3-carboxidibenzotiofeno-5,5-dióxido

A una suspensión enérgicamente agitada de clorhidrato de 3-aminodibenzotiofeno-5,5-dióxido (27,35 g) en ácido clorhídrico concentrado (40 ml) a la cual había sido añadido hielo (150 g), se añadió a 0°C una solución de nitrito de sodio (7,2 g) en agua durante 15

414888



minutos. Después que la adición fue completa, la mezcla se agitó a 50°C durante 10 minutos, y el material sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se añadió a una solución de cianuro cuproso, preparada recientemente a partir de sulfato cúprico pentahidratado (17,0 g) y cianuro de potasio (8,84 g) en agua (25 ml). La mezcla se calentó constantemente a ebullición durante 20 minutos, se enfrió, y se filtró. El residuo sólido se extrajo con etanol hirviente (dos veces con 1 litro cada vez). Se deshechó el material insoluble. El material soluble en etanol, después de evaporación del disolvente fue hervido durante 6 horas con hidróxido de potasio (10 g) en agua (150 ml) y etanol (150 ml). El etanol fue eliminado por evaporación y se añadió agua, y se recogió por filtración algo de amina inalterada. El filtrado fue acidificado con ácido clorhídrico y el ácido precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en ácido acético, p. de f. 312°C.

20 Ejemplo 25 - 3-(5-Tetrazolil)dibenzotiofeno-5,5-dióxido

Clorhidrato de 3-aminodibenzotiofeno-5,5-dióxido (11,80 g) fue diazotado y convertido en nitrilo crudo tal como se ha descrito en el Ejemplo 24. El material crudo fue disuelto en cloroformo y se hizo pasar descendentemente a través de una columna de gel de sí-

414888



lice (500 g), eluyendo con cloroformo. La evaporación del disolvente dió una mezcla de amina y nitrilo que fue disuelta en dimetilformamida (30 ml) y tratada con azida de sodio (1,3 g) y cloruro de amonio (1,1 g). Después de calentamiento en un baño de vapor durante 6 horas, la solución se diluyó con agua. El precipitado sólido se recogió por filtración y se trató con solución acuosa de hidróxido sódico (10 ml, al 2,5%) a 80°C, se filtró, y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico. El producto se recogió por filtración, se recristalizó en ácido acético y se secó a 155°C/15 mm de Hg, p. de f. 275°C (con descomposición).

Ejemplo 26 - 3-(5-Tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

15 A. Preparación de tioxantona-3-carboxamida

Acido tioxantona-3-carboxílico (3,00 g) (preparado tal como se ha descrito en esta memoria) fue puesto a reflujo con cloruro de tionilo (20 ml) durante 45 minutos. El cloruro de tionilo en exceso se eliminó por evaporación, y el cloruro de ácido residual se disolvió en cloruro de metileno (70 ml) y se añadió a una solución de hidróxido de amonio 0,880 (70 ml). La amida precipitada se recogió por filtración y se secó a 110°C, p. de f. 287-291°C.

25

888



B. Preparación de 3-cianotioxantona

Tioxantona-3-carboxamida (3,0 g) fue disuelta en dimetilformamida caliente (50 ml) y enfriada a -30°C, con lo cual se separó el material de partida sólido. Se añadió cloruro de tionilo (7,5 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos a la mezcla agitada a una temperatura comprendida entre -20 y -30°C, y la mezcla fue luego agitada en un baño de hielo durante 2 horas, tiempo durante el cual la temperatura ascendió hasta 5°C. Se decantó algo de sólido residual. La mezcla se vertió en hielo-agua y el producto de color verde-amari-
lento se recogió por filtración y se secó a 110°C, p. de f. 255-256°C (reblandece a 251°C).

C. Preparación de 3-(5-tetrazolil)tioxantona

Una mezcla de 3-cianotioxantona (2,56 g), azida de sodio (0,84 g) y cloruro de amonio (0,70 g) en dimetilformamida (20 ml) fue calentada en un baño de hielo durante 5 horas. El nitrilo se disolvió después de 2 horas al mismo tiempo que se formaba un precipitado del producto. Al enfriar cristalizó mucho sólido. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido en exceso y el precipitado amarillo se recogió por filtración y se lavó con agua. Se disolvió en hidróxido de sodio acuoso diluido, se filtró y se reprecipitó con ácido

414888



clorhídrico diluido. El producto fue recogido por filtración y secado a 110°C, y luego recrystalizado en dimetilformamida y secado a 154°C/15 mm de Hg, descomponiéndose a 290°C.

5

D. Preparación de 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

3-(5-Tetrazolil)tioxantona (0,40 g) fue hervido con peróxido de hidrógeno al 30% (0,80 ml) en ácido acético (30 ml) durante 1 hora. La solución incolora resultante se diluyó con un volumen igual de agua, se filtró mientras aún estaba caliente y se enfrió proporcionando el 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido, p. de f. 257°C (con descomposición).

15

Ejemplo 27 - 3-Carboxitioxanteno-10,10-dióxido

3-Carboxitioxantona-10,10-dióxido (preparado como en la preparación de Referencia 4) (5,0 g), lana de zinc (10,0 g) y acetato mercurico (0,2 g) en ácido acético (100 ml) fueron llevados a ebullición y se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml). En primer lugar tuvo lugar el desprendimiento energético de cloruro de hidrógeno. Después de 2 horas se añadió ácido clorhídrico adicional (7 ml), y la mezcla se hirvió a reflujo durante 4 horas más. Luego se filtró mientras aún estaba

25

414808



caliente y se vertió en hielo y agua. El producto precipitado se recogió por filtración y se secó a 80°C a vacío, p. de f. 229-248°C. Dos recristalizaciones en metanol dieron el producto, p. de f. 254°C.

5

Ejemplo 28 - 3-Carboxi-7-metiltioxantona-10,10-dióxido

A. Preparación del 2-(p-toliltio)tereftalonitrilo

A una solución de metóxido de sodio (preparada a partir de sodio (2,18 g)) en metanol (50 ml) se
10 añadió p-toluentiol (11,8 g). La solución fue evaporada hasta sequedad y la sal sódica residual se disolvió en dimetilsulfóxido anhidro (150 ml). Se añadió nitrotereftalonitrilo (15,56 g) y la solución oscura resultante se calentó en un baño de vapor durante 30 minutos, y luego
15 se vertió en agua. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a temperatura ambiente a vacío, p. de f. 155°C.

B. Preparación de ácido 2-(p-toliltio)tereftálico

20 Se disolvió el dinitrilo (14,5 g) en etanol (100 ml) y se añadió hidróxido de sodio (9,5 g) en agua (100 ml). La mezcla se hirvió a reflujo durante 30 minutos, el etanol se separó por destilación y la solución residual se filtró e hirvió durante 7 horas y media
25 más. Luego se vertió en ácido clorhídrico en exceso y

414888



hielo y el ácido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó a 100°C, p. de f. 326°C (con descomposición)

5 C. Preparación de ácido 7-metiltioxantona-3-carboxílico

Acido 2-(p-toliltio)tereftálico (13,5 g) fue agitado y calentado con ácido polifosfórico (330 g) a 100°C durante 3 horas. La mezcla se descompuso con agua y el ácido de color ocre se recogió por filtración
10 y se recristalizó en ácido acético, p. de f. 321-323°C.

D. Preparación de 3-carboxi-7-metiltioxantona-10,10-dióxido

Acido 7-metiltioxantona-3-carboxílico (4,0 g) fue disuelto en ácido acético (400 ml) y se añadió
15 peróxido de hidrógeno al 30% (15 ml). La mezcla se hirvió a reflujo durante 2 horas y se enfrió. El producto, que cristalizó, se recogió por filtración y se secó a 110°C, p. de f. 357°C con descomposición.

20

Ejemplo 29 - 3-Carbamoil-7-metiltioxantona-10,10-dióxido

3-Carboxi-7-metiltioxantona-10,10-dióxido (0,99 g) fue hervido con cloruro de tionilo (10 ml) que contenía 1 gota de dimetilformamida durante 2 horas. La
25 solución se evaporó hasta sequedad y el residuo de clo-



ruro de ácido se añadió a una solución de amoníaco al 15% (30 ml) con agitación. Después de 1 hora la amida se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó a 100°C, p. de f. 305°C (con descomposición).

5

Ejemplo 30 - 7-Metil-3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-
-dióxido

A. Preparación de 3-ciano-7-metiltioxantona-10,10-dióxido

10 La amida (0,79 g) del Ejemplo 29 se añadió a una mezcla de dimetilformamida (100 ml) y cloruro de tionilo (2,0 ml) a -10°C, y se agitó a -10°C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua-hielo y el producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua,
15 y se recristalizó en dimetilformamida, y se secó a 115°C/15 mm de Hg, p. de f. 290°C (con descomposición)

B. Preparación de 7-metil-3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

20 3-Ciano-7-metiltioxantona-10,10-dióxido (0,36 g), azida de sodio (0,091 g) cloruro de amonio (0,081 g) y dimetilformamida (5,0 ml) fueron calentados juntos en un baño de vapor durante 7 horas, vertidos sobre hielo y ácido clorhídrico, y el tetrazol precipitado
25 se recogió por filtración, se lavó con agua y se recr-



talizó en ácido acético, p. de f. 267°C (con descomposición).

Ejemplo 31 - 2-(5-Tetrazolil)fenoxatiin-10,10-dióxido

5 A. 2-(5-Tetrazolil)fenoxatiin

Fenoxatiin (24,0 g) disuelto en disulfuro de carbono (500 ml) fue tratado con cloruro estánnico (34,0 g) gota a gota durante 30 minutos con agitación. Luego se añadió gota a gota éter 1,1-diclorodimetílico (18,4 g) durante 15 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disulfuro de carbono se separó por destilación y el residuo se trató con hielo y ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrajo en benceno, se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó y se evaporó dando un producto oleoso.

El fenoxatiin-2-aldehído crudo se disolvió en ácido acético (150 ml) y se hirvió con clorhidrato de hidroxilamina (2,76 g) y acetato de sodio (3,24 g) durante 1,5 horas. Se añadió anhídrido acético (150 ml) y la mezcla se hirvió a reflujo durante 3 horas, se enfrió y se filtró. El filtrado se vertió en agua y se agitó durante 1 hora para descomponer el anhídrido acético, luego se extrajo con cloroformo, se lavó con agua y solución de bicarbonato de sodio, se secó y se evaporó dando 2-cianofenoxatiin crudo en forma de un aceite que solidi

414888



ficó.

El compuesto ciano crudo se disolvió en dimetilformamida (35 ml) y se calentó con azida de sodio (1,97 g) y cloruro de amonio (1,77 g) durante 6 horas.

5 La mezcla se vertió en ácido clorhídrico diluido y el producto crudo se recogió por filtración, se disolvió en hidróxido de sodio caliente al 4% (28 ml), se filtró y la sal sódica del tetrazol que recristalizó al reposar se recogió por filtración y se secó a 100°C, p. de f. su
10 perior a 320°C. La sal sódica se disolvió en agua caliente y se acidificó con ácido clorhídrico en exceso. El tetrazol libre se recogió por filtración, y se recristalizó en ácido acético, p. de f. 215°C (con descomposición).

15 B. 2-(5-Tetrazolil)fenoxatiin-10,10-dióxido

2-(5-Tetrazolil)fenoxatiin (0,20 g) se disolvió en ácido acético (10,0 ml) y se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (2,0 ml). La mezcla se hirvió a reflujo durante 2 horas, luego se enfrió y se vertió en
20 agua. El producto precipitado se recogió por filtración y se recristalizó en ácido acético, p. de f. 168°C (con descomposición).

25 Ejemplo 32 - Sal sódica de 3-carboxitioxantona-10,10-dióxido

414888



3-Carboxitioxantona-10,10-dióxido (2,88 g, 10 milimoles) se disolvió en hidróxido de sodio N (10 ml) dando una solución de color oscuro, que luego fue evaporada hasta sequedad a presión reducida.

5 El residuo sólido se recristalizó en etanol acuoso y el producto se secó a 100°C. Se obtuvo una segunda cosecha de las aguas madres de cristalización al reposar. Esta se recogió por filtración, y se secó a 100°C dando el producto, sal sódica de 3-carboxitioxantona-10, 10-dióxido (hidratada). El secado adicional a 156°C/20 10 mm de Hg dió el compuesto anhidro que tenía el espectro infrarrojo mostrado en la Figura 2 cuando se dispersó en un disco de bromuro de potasio (Unicam SP 200 (Unicam Instruments Ltd. Cambridge)).

15

Ejemplo 33 - 3-(5-Tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido

A. 2-feniltio-4-(5-tetrazolil)benzonitrilo

Feniltiotereftalonitrilo (2,36 g), azida de sodio (0,65 g) y cloruro de amonio (0,54 g) fueron calentados en dimetilformamida (25 ml) en un baño de vapor durante 16 horas. Se formó un depósito de cloruro de sodio insoluble. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico (50 ml, 0,6 normal). Cuando el precipitado aceito 20 so había cristalizado se recogió por filtración, se recristalizó en ácido acético y se secó a vacío sobre lentes 25

414888



zoico (200 mg) fue calentado con ácido sulfúrico concen-
trado (10 ml) durante 5 horas a 120°C. Después de enfriar
y dilución con agua, se separó un producto sólido y se re-
cogió por filtración, se lavó con agua, y se recristalizó
5 en ácido acético dando 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-
-dióxido, identificado por su espectro infrarrojo.

Ejemplo 34 - Sal de etanolamina de 3-carboxitioxantona-
-10,10-dióxido

10 A 3-carboxitioxantona-10,10-dióxido (2,88 g)
se añadió una solución de etanolamina (0,61 g) en agua
(10 ml). La solución se filtró y evaporó hasta sequedad
dejando un residuo de sal de etanolamina de 3-carboxitio-
xantona-10,10-dióxido, p. de f. 195°C con descomposición.

15 Encontrado: C 54,98%; H 4,33%; N 3,93%.

$C_{16}H_{15}NO_6S$ requiere: C 55,01%; H 4,33%; N 4,01%.

Ejemplo 35 - 7-Metoxi-3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-
-dióxido

20 A. 7-Metoxi-3-(5-tetrazolil)tioxantona

Acido 7-metoxitioxantona-3-carboxílico (6,0
g) fue hervido con cloruro de tionilo (40 ml) y dimetil-
formamida (1 gota) durante 1 hora, y se filtró y evaporó.
El cloruro de ácido residual se recristalizó en tolueno y
25 se trató con amoníaco 0,880 (40 ml) a ebullición suave

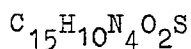
414888



durante 40 minutos. La amida (p. de f. 299-301°C) se re-
cogió por filtración, se secó, se disolvió en dimetilfor-
mamida caliente (50 ml) y se enfrió a -30°C. Se añadió
5 cloruro de tionilo (5,0 ml) con agitación, y la tempera-
tura se mantuvo a -30°C durante 30 minutos. La solución
se vertió en agua y el nitrilo (p. de f. 251-255°C) se
recogió por filtración y se secó.

El nitrilo, azida de sodio (0,38 g), cloru-
ro de amonio (0,31 g) y dimetilformamida (20 ml) fueron
10 calentados juntos a 130°C durante 3 horas, enfriados y di-
luidos con solución de hidróxido de sodio. La solución se
filtró y acidificó con ácido clorhídrico. El producto se
recogió por filtración y se recristalizó en ácido acético,
proporcionando 7-metoxi-3-(5-tetrazolil)tioxantona, p. de
15 f. > 350°C.

Encontrado: C 57,70%; H 3,39%; N 17,97%.



requiere: C 58,06%; H 3,25%; N 18,06%.

20 B. 7-metoxi-3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-
-dióxido

7-metoxi-3-(5-tetrazolil)tioxantona (0,50 g),
ácido acético (25 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (1,0
ml) fueron hervidos juntos a reflujo durante 45 minutos.
Al enfriar, se separó el 7-metoxi-3-(5-tetrazolil)tioxan-
25 tona-10,10-dióxido, y se recogió por filtración y se re-

4.4888



cristalizó en ácido acético, p. de f. 253°C con descomposición.

Encontrado: C 52,51%; H 3,03%; N 16,09%.

$C_{15}H_{10}N_4O_4S$ requiere: C 52,64%; H 2,95%; N 16,37%.

5

Ejemplo 36 - 3-Carboxi-7-nitrotioxantona-10,10-dióxido

A. Acido 7-nitrotioxantona-3-carboxílico

4-Nitrotiofenóxido de sodio (preparado a

partir de 1,55 g de 4-nitrotiofenol) fue calentado con

10 2,5-dicianonitrobenceno (1,73 g) en dimetilsulfóxido (30 ml) a 100°C durante 1 hora. Después de dejar reposar du-

rante la noche la solución fue diluida con agua y carbonato de sodio diluido y el precipitado de 2,5-diciano-

-4'-nitrodifenilsulfuro (2,65 g) se recogió por filtra-

15 ción. Este compuesto tenía un p. de f. de 181°C cuando se

recristalizó. Para hidrolizar el dinitrilo, fue lleva-

do a reflujo con una mezcla de ácido sulfúrico al 60% en peso/peso (70 ml) y ácido acético glacial (45 ml) duran-

te 3,5 horas y el ácido p-nitrotiofenoxitereftálico re-

20 sultante se recogió por filtración. Este ácido fue ciclizado

por calentamiento con un exceso de oxiclorigenato de fósforo durante 24 horas, eliminando el disolvente a presión

reducida, y calentando de nuevo durante 21 horas a 135°C

con un exceso de ácido polifosfórico. Por adición a agua

25 moderadamente caliente fue precipitado el ácido 2-nitro-



tioxantona-6-carboxílico; a partir de una mezcla de dimetilformamida, dimetilsulfóxido y etanol, el ácido formó cristales que sublimaron pero no fundían hasta 410°C.

5 B. 3-Carboxi-7-nitrotioxantona-10,10-dióxido

Acido 7-nitrotioxantona-3-carboxílico (2,65 g), ácido acético (125 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (3,0 ml) fueron hervidos juntos a reflujo durante 18 ho-
10 ras. La solución fue filtrada y el 3-carboxi-7-nitrotioxantona-10,10-dióxido cristalizó lentamente y fue recogido por filtración y secado a 156°C a vacío, p. de f. 360°C.

Encontrado: C 50,49%; H 2,30%; N 4,05%.

$C_{14}H_7NO_7S$ requiere: C 50,46%; H 2,12%; N 4,20%.

15

Ejemplo 37 - 2,5-Dicarboxitioxantona-10,10-dióxido

A. Acido tioxantona-2,5-dicarboxílico

4-Cianotiofenóxido de sodio (preparado a partir de 2,7 g de 4-cianotiofenol) fue calentado con
20 2,6-dicianonitrobenceno (3,5 g) en dimetilsulfóxido (20 ml) a 110°C durante la noche. Por dilución con agua, se obtuvo 2,4',6-tricianodifenilsulfuro, p. de f. 172-173°C. Este compuesto fue hidrolizado llevándolo a reflujo du-
25 rante 5 horas en ácido sulfúrico al 60% (40 ml), y ácido acético glacial (25 ml); siendo formado un precipitado

414888



sólido de ácido difenilsulfuro-2,4'-tricarboxílico. Este producto fue ciclisado en ácido sulfúrico concentrado a 90-100°C; después de 4 horas de calentamiento la solución fue vertida en hielo. El ácido tioxantona-2,5-dicarboxílico resultante, por recristalización en dimetilformamida-etanol formó cristales, p. de f. cerca de 400°C que contenían una cuarta parte de una molécula de dimetilformamida de solvatación.

10 B. 2,5-Dicarboxitioxantona-10,10-dióxido

Acido tioxantona-2,5-dicarboxílico (0,52 g), ácido acético (25 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (1,5 ml) fueron hervidos juntos a reflujo durante 2,5 horas. Se añadió más ácido acético (aproximadamente 100 ml) para disolver todo el producto, la solución fue filtrada mientras estaba aún hirviendo, y al enfriar cristalizó el 2,5-dicarboxitioxantona-10,10-dióxido y se recogió por filtración y se secó, p. de f. 350-351°C.

20 Encontrado: C 53,94%; H 2,46%; $C_{15}H_8O_7S$
requiere: C 54,22%; H 2,43%.

Ejemplo 38 - 1-Carboxitioxantona-10,10-dióxido

A. Acido tioxantona-1-carboxílico

25 Tiofenóxido de sodio (preparado a partir de 3,3 g de tiofenol) fue calentado a 100°C en dimetilsulfóxido



44888

do (30 ml) con 2,3-dicianonitrobencono (5,2 g) durante
4,5 horas. Por dilución con agua se obtuvo 3-tiofenoxi-
ftalodinitrilo, p. de f. 116-117°C. Este producto se pu-
so a reflujo con ácido sulfúrico al 60% (105 ml) y ácido
5 acético (66 ml) durante 5,5 horas para dar el ácido ftá-
lico correspondiente, el cual fue luego ciclisado calen-
tándolo con un exceso de ácido polifosfórico durante 72
horas a 135-145°C. La adición a agua moderadamente calien-
te dio un precipitado de ácido tioxantona-1-carboxílico
10 que proporcionó cristales, p. de f. 264-265°C a partir
de una mezcla de dimetilformamida y etanol acuoso.

B. 1-Carboxitioxantona-10,10-dióxido

Acido tioxantona-1-carboxílico (0,60 g),
15 ácido acético (15 ml) y solución de peróxido de hidróge-
no al 30% (0,60 ml) fueron hervidos a reflujo juntos du-
rante 8 horas tiempo durante el cual fueron añadidos a
intervalos dos porciones de peróxido de hidrógeno (0,50
ml cada una). La solución a ebullición fue filtrada, y
20 al enfriar cristalizó el 1-carboxitioxantona-10,10-dióxi-
do y fue recogido por filtración y secado, p. de f. 269-
271°C.

Encontrado: C 58,08%; H 2,84%. $C_{14}H_8O_5S$
requiere: C 58,33%; H 2,80%.

25

414888



Ejemplo 39 - 3-Carboxitiantreno-5,5,10-dióxido

3-Carboxitiantreno-5,5-dióxido (60 mg), ácido acético (2,0 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (0,10 ml) fueron hervidos a reflujo durante 10 minutos, se filtró y se dejó reposar durante la noche a 0°C. El 3-carboxitiantreno-5,5,10-trióxido cristalizó, se separó por filtración y se secó a 156°C a 2 mm de Hg, p. de f. 340-343°C.

Analisis:

Encontrado C 50,38%; H 2,75%.

Requerido para $C_{13}H_8O_5S_2$: C 50,66%; H 2,62%.

Ejemplo A - Tableta recubierta por compresión

<u>Núcleo</u>	Sal sódica de 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido	100 mg
	Almidón F.B.	25 mg
	Estearato de magnesio F.B.	2 mg
<u>Revestimiento</u>	Lactosa F.B.	320 mg
	Almidón F.B.	50 mg
	Gelatina F.B.	6 mg
	Estearato de magnesio F.B.	4 mg

(F.B. = Farmacopea británica)



La sal sódica de tetrazolilo y el almidón fueron granulados con agua y secados. El estearato de magnesio se añadió al gránulo seco. La lactosa y el almidón fueron granulados con una solución acuosa al 10% en peso/volumen de gelatina y secados. El estearato de magnesio se añadió al gránulo seco.

El núcleo granulado fue comprimido con el recubrimiento granulado en una máquina usual de moldeo por compresión.

10 Ejemplo B - Cápsula

Sal sódica de 3-(5-tetrazolil)-	
tioxantona-10,10-dióxido	200 mg
Lactosa F.B.	200 mg
Talco F.B.	40 mg

15 La sal sódica de tetrazolilo, la lactosa y el talco fueron puestos en mezcla íntima unos con otros y 440 mg de la mezcla resultante se introdujeron en una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

20 Ejemplo C - Loción para empleo tópico

Sal sódica de 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-	
-dióxido	1,5 g
Monolaurato de sorbitán	0,6 g
Polisorbato 20	0,6 g
25 Alcohol cetosteárfico	1,2 g

474888



Glicerina		6,0 g
Hidroxibenzoato de metilo		0,2 g
Agua purificada F.B.	hasta	100,0 ml

5 El hidroxibenzoato de metilo y la glicerina fueron disueltos en 70 ml de agua a 75°C. El monolaurato de sorbitán, el polisorbato 20 y el alcohol cetosteárico fueron fundidos juntos a 75°C y añadidos a la solución acuosa. La emulsión resultante fue homogeneizada, dejada enfriar con agitación continua y la sal sódica de tetrazolilo se añadió en forma de una solución en el agua restante. El conjunto fue agitado hasta homogeneidad.

Ejemplo D - Aerosol para inhalación

3-Carboxitioxantona-10,10-dióxido

15	(polvo de 0,5-7,0 μ m)	200 mg
	Trioleato de sorbitán	100 mg
	Sacarina sódica	
	(polvo de 0,5-7,0 μ m)	5 mg
	Mentol	2 mg
20	Triclorofluorometano	4,5 g
	Diclorodifluorometano	hasta 10,0 ml

25 El trioleato de sorbitán y el mentol fueron disueltos en el triclorofluorometano. La sacarina sódica y el ácido carboxílico fueron dispersados en la mezcla que luego fue transferida a un frasco de lata adecuado para aerosol y

44888



el diclorofluorometano fue inyectado a través del sistema de válvula. Esta composición proporciona 10 mg de ácido por cada dosis de 100 ml.

5 Ejemplo E - Pastilla

Sal sódica de 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-

-dióxido 50 mg

Manita 400 mg

Dextrosa monohidratada 400 mg

10 Estearato de magnesio 20 mg

Granulado con solución de polivinilpirrolidona al 5% en peso/volumen en etanol acuoso al 25% en peso/volumen.

La sal sódica de tetrazolilo se mezcló con la dextrosa monohidratada y la manita; se granuló con solución de

15 polivinilpirrolidona etanólica y luego se secó. El estearato de magnesio fue incorporado tamizándolo encima y la mezcla resultante se comprimió para producir pastillas de la forma deseada.

20 Ejemplo F - Cápsula

3-(5-Tetrazolil)tioxantona-10,10-dióxido 100 mg

Lactosa 100 mg

Almidón de maíz 100 mg

Estearato de magnesio 10 mg

25 Los ingredientes fueron mezclados juntos hasta homogenei-

L. 4888



dad y 310 mg de la mezcla resultante se cargaron en cada una de las cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo G - Tableta

5	3-Carboxitioxantona-10,10-dióxido	500 mg
	Almidón de maíz	100 mg
	Celulosa microcristalina	75 mg
	Estearato de magnesio	10 mg
	Granulado con polivinilpirrolidona al 10% en peso/volumen en etanol acuoso al 50% en peso/volumen.	
10	El ácido carboxílico, el almidón de maíz y la celulosa microcristalina fueron mezclados juntos, y granulados con polivinilpirrolidona alcohólica. Los gránulos resultantes fueron secados, y comprimidos para producir tabletas, teniendo cada tableta un peso de aproximadamente 690 mg.	
15		

Ejemplo H - Aerosol no acuoso en espuma para empleo tópico

	3-Carboxitioxantona-10,10-dióxido	
20	(polvo fino)	5,0 g
	Polietilenglicol 400	80,0 g
	Monoestearato de propilenglicol, autoemulsificante	5,0 g
	Diclorodifluorometano (Propulsor 12)	4,0 g
25	Diclorotetrafluoroetano (Propulsor 114)	6,0 g

414888



El ácido carboxílico se dispersó en una mezcla del mono-
estearato de propilenglicol, autoemulsificante, y el pro-
pilenglicol. Un frasco de lata para aerosol, se cargó con
la mezcla, la válvula se cerró herméticamente y se efec-
5 tuó la puesta a presión inyectando los propulsores a tra-
vés de la válvula.

Ejemplo I - Aerosol acuoso en espuma para empleo tópico

	Parte A	Sal sódica de 3-carboxi	
10		tioxantona-10,10-dióxido	2,2 g
		Trietanolamina	3,2 g
		Glicerina	4,7 g
		Polivinilpirrolidona	0,3 g
		Agua purificada F.B.	81,0 g
15	Parte B	Acido mirístico	1,3 g
		Acido esteárico	5,3 g
		Alcohol cetílico	0,5 g
		Lanolina	0,2 g
		Miristato de isopropilo	1,3 g
20	Propulsores	Diclorodifluorometano	4,0 g
		Diclorotetrafluoroetano	6,0 g

Los ingredientes de la Parte B fueron fundidos juntos a
70°C. Una solución de los ingredientes de la Parte A en
agua purificada a la misma temperatura fue añadida a los
25 ingredientes fundidos de la Parte B. La emulsión resul-

414888



tante se homogeneizó y enfrió hasta la temperatura ambiente. La emulsión se cargó en un frasco de lata para aerosol, se fijó la válvula y se efectuó la puesta a presión inyectando los propulsores mixtos a través de la válvula.

5

Ejemplo J - Pulverización en película para empleo tópico

2-(5-Tetrazolil)fenoxatiin-10,10-dióxido

(polvo fino) 5,0 g

Polietilenglicol 600 0,8 g

10 Mentol 0,01 g

Acetona 43,5 g

Alcohol etílico absoluto 45,69 g

Copolímero de polivinilpirrolidona/Acetato de vinilo (40:60) (PVP/AV) 5,0 g

15 Diclorodifluorometano (Propulsor 12) 30,0 g

Diclorotetrafluoroetano (Propulsor 114) 70,0 g

El polietilenglicol 600, el mentol y el copolímero PVP/AV fueron disueltos en una mezcla de la acetona y el alcohol etílico. El ácido carboxílico se añadió y se dispersó. La

20 mezcla fue transferida a un frasco de lata adecuado para aerosol, la válvula se fijó y se efectuó la puesta a presión inyectando la mezcla de propulsores a través de la válvula.

25 Ejemplo K - Gotas nasales

414388



Sal sódica de 3-carboxitioxantona-10,10-
-dióxido 5,0 g
Clorbutol 0,5 g
Agua purificada F.B. hasta 100,0 ml

5 Los ingredientes se disolvieron en 95 ml de agua purificada a temperatura ambiente. La mezcla resultante se llevó hasta 100 ml con agua purificada y clarificada por filtración.

10 Ejemplo L - Gotas para los ojos

Sal sódica de 3-carboxitioxantona-10,10-
-dióxido 5,0 g
Hidroxibenzoato de metilo 0,10 g
Hidroxibenzoato de propilo 0,04 g
15 Agua purificada F.B. hasta 100,00 ml

Los hidroxibenzoatos de metilo y propilo se disolvieron en 70 ml de agua purificada a 75°C y la solución resultante se dejó enfriar. La sal de carboxilato de sodio se añadió a continuación y la solución se llevó hasta 100
20 ml con agua purificada. La solución se esterilizó por filtración a través de un filtro de membrana de un tamaño de poros de 0,22 μ m y se envasó asépticamente en recipientes estériles adecuados.

25 Ejemplo M - Cápsulas en polvo para inhalación

414888



Sal sódica de 3-(5-tetrazolil)tioxantona-10,10-
-dióxido (polvo de 0,5 - 7,0 μm) 4,0 mg
Lactosa (polvo de 30 - 90 μm) 46,0 mg

Los polvos se mezclaron hasta homogeneidad y se cargaron
5 en cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado, a razón
de 50 mg de mezcla por cápsula.

Ejemplo N - Solución para inyección

Sal sódica de 3-carboxitioxantona-10,10-
10 -dióxido 50,0 mg
Agua para inyección F.B. hasta 1,0 ml

La sal de carboxilato de sodio se disolvió en la mitad
del agua y se llevó hasta el volumen y se esterilizó por
filtración, La solución resultante se distribuyó en am-
15 pollas bajo condiciones asépticas.

Ejemplo O - Supositorios

3-Carboxitioxantona-10,10-dióxido 200 mg
Base de supositorios 1,8 g
20 El ácido carboxílico en forma de polvo fino se dispersó
en un poco de base de supositorios fundida a 50°C. La
dispersión se incorporó en la masa de la base a la mis-
ma temperatura, se dejó enfriar a 42-45°C y se vertió en
moldes adecuados para supositorios de 2 g y se dejó en-
25 durescer a 15-20°C. Las bases para supositorios eran Massa

4-4888



Esterinum C and Witten H Suppository Compound.

Ejemplo P - Tableta dispersable

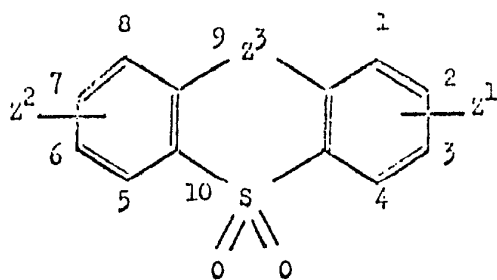
		Por cada tableta
5	3-Carboxitioxantona-10,10-dióxido	200,00 mg
	Almidón de maíz	40,00 mg
	Primejel (marca registrada: glicolato de almidón sódico (polvo de 125 μ m))	50,00 mg
	Fosfato dicálcico dihidratado	50,00 mg
10	Carboximetilcelulosa sódica	2,00 mg
	Diocilsulfosuccinato de sodio	0,25 mg
	Sacarina sódica	5,00 mg
	Celulosa microcristalina	50,00 mg
	Estearato de magnesio	<u>3,00</u>
15		<u>400,25 mg</u>

El ácido carboxílico, la mitad del almidón de maíz, el primojel y el fosfato dicálcico se mezclaron juntos y se granularon con una solución de carboximetilcelulosa sódica, diocilsulfosuccinato de sodio y sacarina sódica en un volumen adecuado de alcohol etílico al 50%.

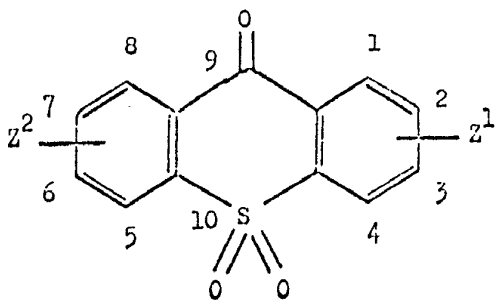
Los gránulos se secaron, y el almidón de maíz, la celulosa microcristalina y el estearato de magnesio se mezclaron y la mezcla resultante se comprimió en tabletas teniendo cada una un peso de 400,25 mg.

25

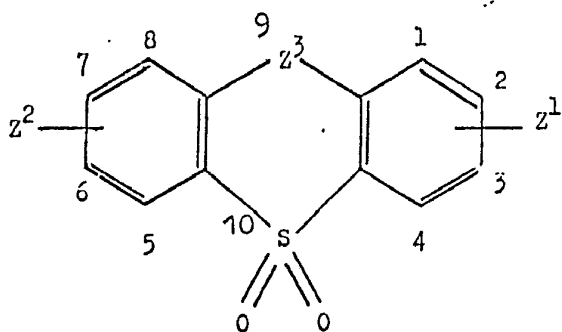
414888



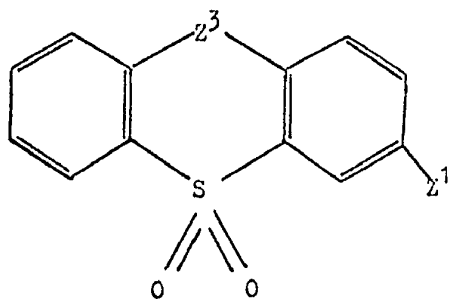
(I)



(II)

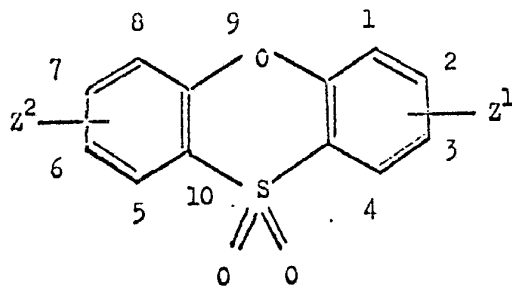
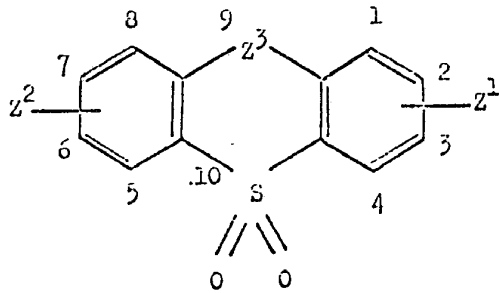
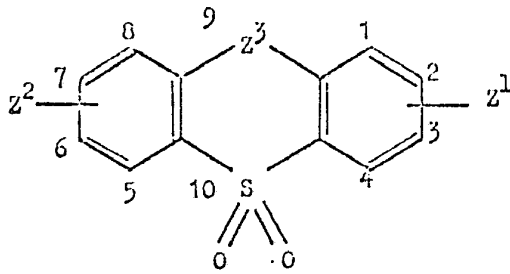
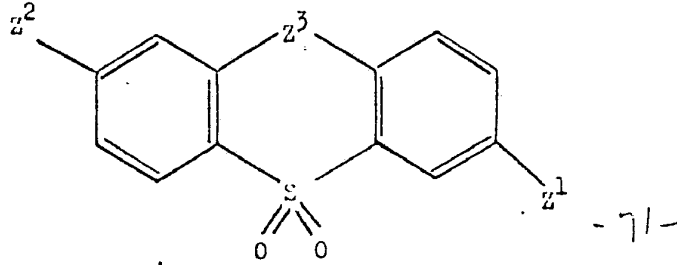


(III)



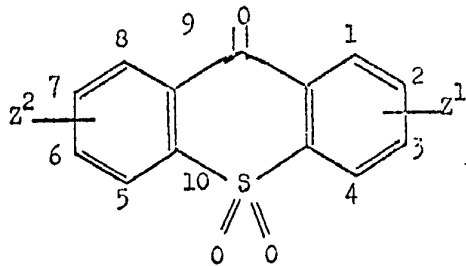
(IV)

414388

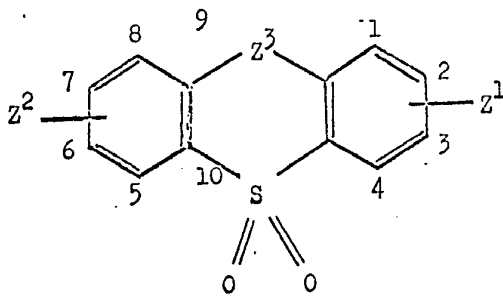


414888

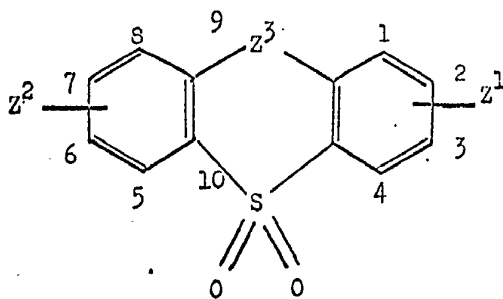
12



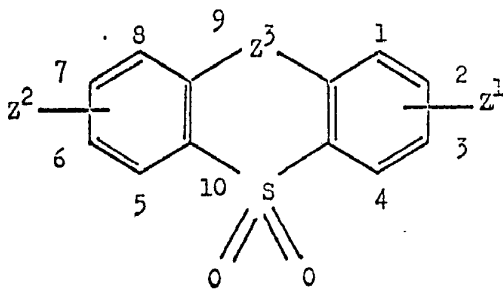
(IX)



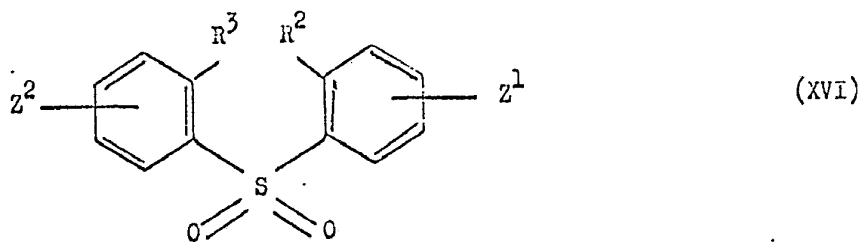
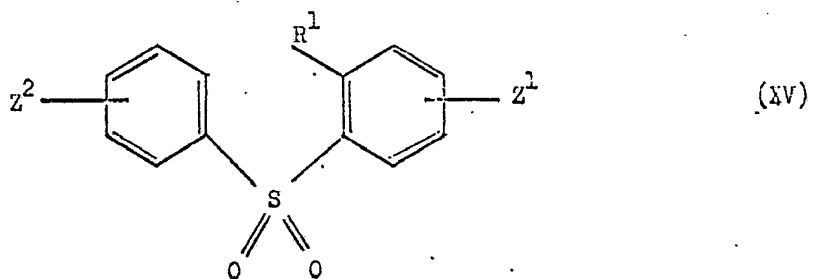
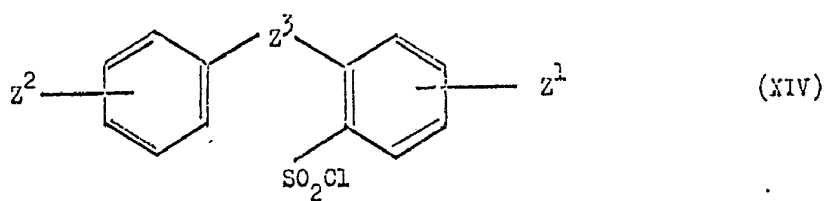
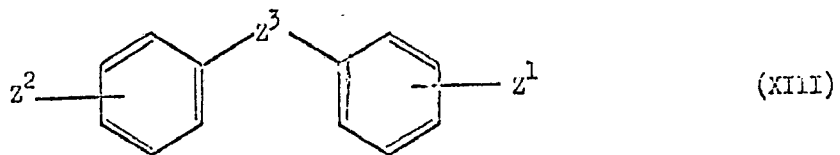
(X)



(XI)

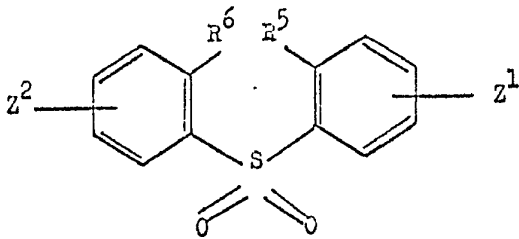


(XII)

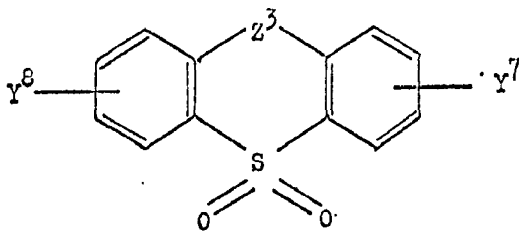


888717

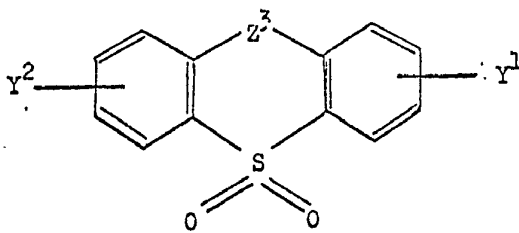
414838



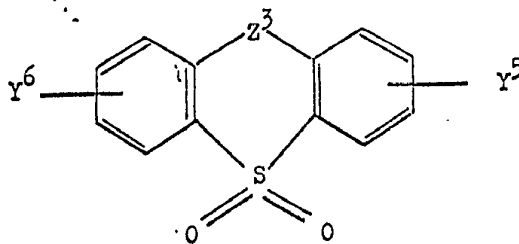
(XVII)



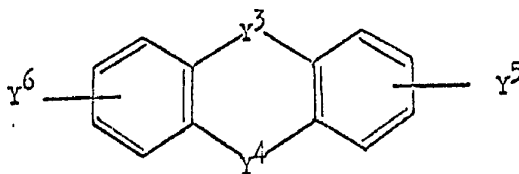
(XVIII)



(XIX)

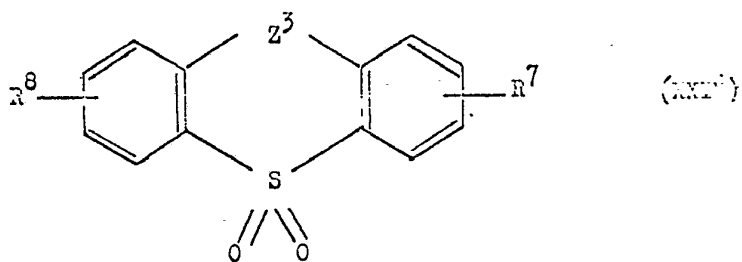
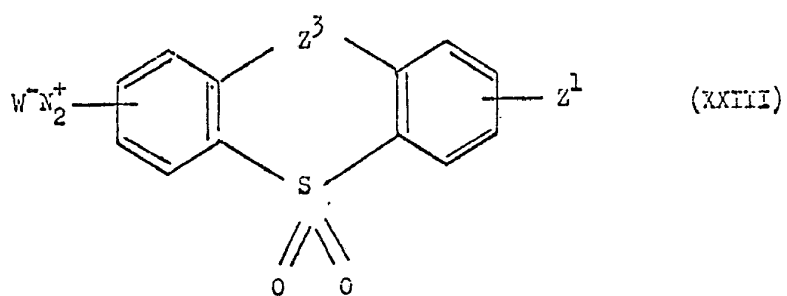
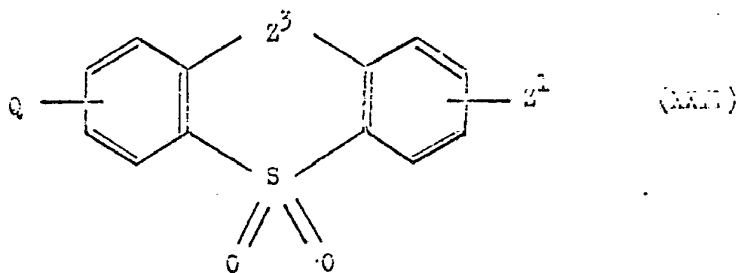


(XX)



(XXI)

44888



414888



5 La presente solicitud, que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña, el 19 de Mayo de 1.972, bajo el Nº 23805/72, el 6 de Septiembre de 1972, bajo el Nº 41429/72 y el 4 de Mayo de 1.973, bajo el Nº 21174/73, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

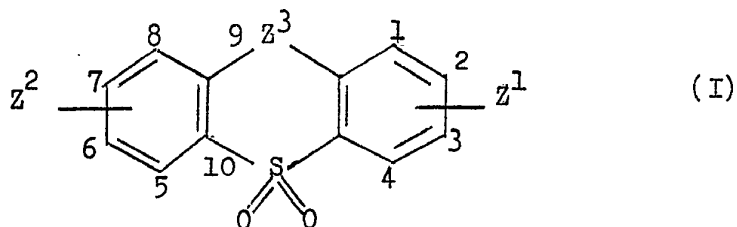
15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Método de preparar compuestos tricíclicos de azufre antialérgicos de fórmula I

25



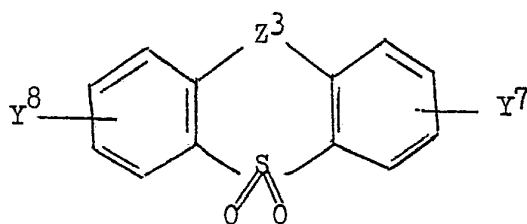
29-8-75

414838



en donde Z^1 es un sustituyente en la posición 1, 2, 3 ó 4
 y es 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo, ó 5-(2-alco-
 hil)tetrazolilo en el cual los grupos alcoholo tienen de
 1 a 6 átomos de carbono y cada uno de ellos está sustitui-
 do opcionalmente por un grupo hidroxilo o un grupo ácido
 o básico; Z^3 representa un enlace o es carbonilo, oxígeno,
 azufre, sulfóxido o metileno; y Z^2 es hidrógeno o un sus-
 tituyente en la posición 5, 6, 7 u 8, seleccionado de los
 valores del grupo Z^1 definidos anteriormente o es carbo-
 xilo, alcohol sulfonilo, alcohol sulfinilo, tioalcoholo,
 amino, acilamino, nitro, ciano, halógeno, preferiblemente
 cloro o bromo, acilo, alcoholo o alcoxi, en donde el res-
 to "alcoholo" de cada uno de los grupos acilo, alcoholo,
 alcoxi, tioalcoholo, acilamino, alcohol sulfinilo y alco-
 hilsulfonilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono; las sales
 de ellos; o cuando Z^2 es un grupo carboxilo, ésteres o
 amidas de ellos caracterizado porque cuando uno o ambos
 de Z^1 y Z^2 es un grupo tetrazolilo o (1-alcohol)tetrazoli-
 lo, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XVIII

20



(XVIII)

25

29-8-75

- 130 -

414338



en donde Z^3 es como se ha definido anteriormente en la fórmula I, Y^7 es un grupo Z^1 tal como se ha definido anteriormente o un precursor de grupo tetrazolilo e Y^8 es un grupo Z^2 tal como se ha definido anteriormente o un precursor de grupo tetrazolilo, con la condición de que al menos uno de Y^7 e Y^8 sea un precursor de grupo tetrazolilo, con ácido hidrazoico o una de sus sales o con ácido nitroso, según sea apropiado, para proporcionar un compuesto tricíclico de fórmula I o una de sus sales y, si se requiere una sal farmacéuticamente aceptable, amida o éster o compuesto de alcohol-tetrazolilo de fórmula I, opcionalmente se convierte el producto de la reacción anterior en la correspondiente sal farmacéuticamente aceptable, amida o éster o compuesto de (1- ó 2-alcohol) tetrazolilo, tal como se ha definido.

2ª.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en el compuesto de fórmula I Z^1 es 5-tetrazolilo en la posición 3; Z^2 es hidrógeno o es metilo en la posición 5, 6, 7 u 8; y Z^3 es oxígeno o carbonilo; y caracterizado además porque opcionalmente se convierte el producto en una sal correspondiente farmacéuticamente aceptable.

3ª.- Método según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque la reacción para proporcionar el compuesto tricíclico se efectúa en un medio líquido con

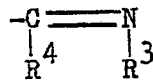
L

414800



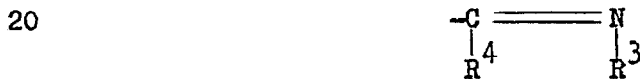
calentamiento.

4^a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1^a, 2^a ó 3^a, caracterizado porque cuando se efectúa la reacción con ácido hidrazoico o una de sus sales,
5 el precursor de grupo tetrazolilo es un grupo



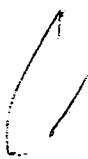
10 en donde R³ y R⁴ forman juntos un enlace; R³ es hidrógeno alcoholo y R⁴ es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tioalcoholo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, -NH-NH₂ o amino; o R³ es hidroxilo y R⁴ es amino; o R³ es alcoholo y R⁴ es halógeno.

15 5^a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1^a y 2^a a 4^a, caracterizado porque cuando se efectúa la reacción con ácido nitroso el precursor de grupo tetrazolilo es un grupo



en donde R³ es hidrógeno o alcoholo y R⁴ es -NH-NH₂, ó R³ es hidrógeno y R⁴ es amino.

25 6^a.- Método según las reivindicaciones 1^a



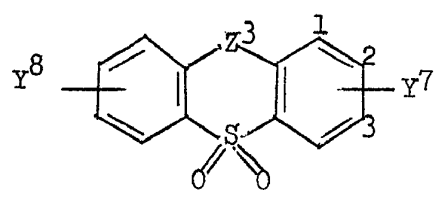
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

414338

o 3^a, caracterizado porque, para preparar 3-(5-tetrazolil)-
tioxantona-10,10-dióxido, se hace reaccionar 3-cianotioxan
tona-10,10-dióxido con ácido hidrazoico o una de sus sales.

7^a.- Método según la reivindicación 1^a,
5 caracterizado porque, para preparar 3-(5-tetrazolil)tioxan
tona-10,10-dióxido o una sal del mismo, se hace reaccionar
un compuesto de fórmula XVIII

10



(XVIII)

15

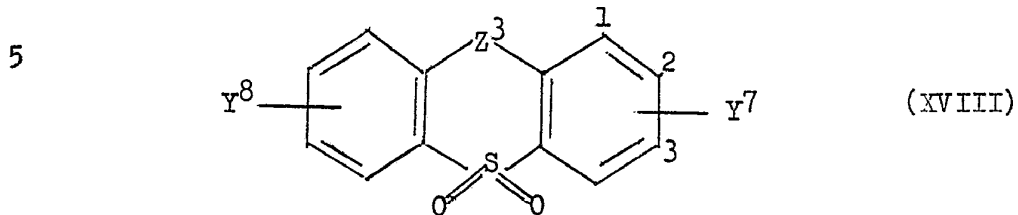
donde Z³ es carbonilo, Y⁸ es hidrógeno e Y⁷ es un precur-
sor de grupo trazolilo en la posición 3, con ácido hidra-
zoico o una sal del mismo, o con ácido nitroso, según sea
apropiado; y un derivado del mismo, en presencia de un áci
20 do de Lewis o protónico; y caracterizado además porque se
convierte opcionalmente el dióxido producto o una sal del
del mismo en una sal del mismo farmacéuticamente acepta-
ble.

25

8^a.- Método según la reivindicación 1^a, ca-
racterizado porque, para preparar 3-(5-tetrazolil)tioxan-



tona-10,10-dióxido o una sal del mismo, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula XVIII



10 donde Z^3 es carbonilo, Y^8 es hidrógeno e Y^7 está en la posición 3 y es un grupo



20 donde R^3 y R^4 forman juntos un enlace; R^3 es hidrógeno o alcoholo y R^4 es alcoxi que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tioalcoholo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, $-NH-NH_2$ o amino; R^3 es hidroxilo y R^4 es amino; o R^3 es alcoholo y R^4 es halógeno, con ácido hidrazoico o una sal del mismo; y caracterizado además porque se convierte opcionalmente en dióxido producto o una sal del mismo en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

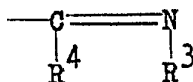
25 9^a.- Método según la reivindicación 8^a, ca

414838



racterizado porque en el compuesto de la fórmula XVIII Y^7
es el grupo

5



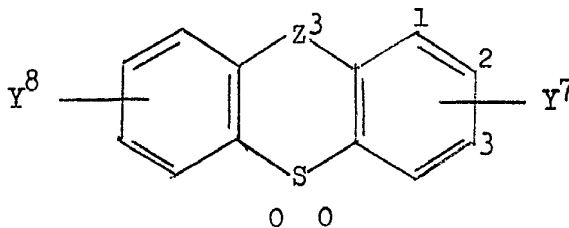
donde R^3 y R^4 forman juntos un enlace.

10 10^a .- Método según la reivindicación 9^a ,
caracterizado porque el compuesto de nitrilo de la fórmula
XVIII se obtiene por deshidratación del compuesto de
amida correspondiente, en donde, con referencia a la fórmula
estructural XVIII, Y^8 y Z^3 son como se han definido
en la reivindicación 8^a e Y^7 es carbamilo en la posición
3.

15

11^a .- Método según la reivindicación 1^a ,
caracterizado porque, para preparar 3-(5-tetrazolil)tioxan-
tona-10,10-dióxido o una sal del mismo, se hace reaccio-
nar un compuesto de fórmula XVIII

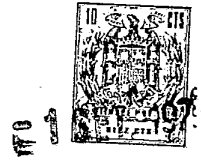
20



25

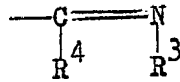
29-8-75

414.303



donde Z^3 es carbonilo, Y^8 es hidrógeno e Y^7 está en la posición 3 y es un grupo

5



donde R^3 es hidrógeno o alcoholo y R^4 es $-\text{NH}-\text{NH}_2$ o R^3 es hidrógeno y R^4 es amino, con ácido nitroso; y caracterizado además porque se convierte opcionalmente el dióxido producto o una sal del mismo en una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10

12ª.- Método según la reivindicación 10ª, caracterizado porque dicho compuesto de carbamilo se deriva del correspondiente compuesto carboxi en el que, con referencia a la fórmula estructural XVIII, Y^8 y Z^3 son como se han definido en la reivindicación 8ª e Y^7 es $-\text{CO}_2\text{H}$.

15

13ª.- Método según la reivindicación 9ª, caracterizado porque el compuesto de fórmula XVIII se hace reaccionar con una sal de ácido hidrazoico.

20

14ª.- Método según la reivindicación 13ª, caracterizado porque la sal es la sal de amonio.

25

15ª.- Método según las reivindicaciones 13ª o 14ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico polar.

414 38



16ª.- Método según la reivindicación 16ª, caracterizado porque el disolvente es dimetilsulfóxido o dimetilformamida.

5 17ª.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 13ª a 17ª, caracterizado porque los reaccionantes se calientan juntos.

18ª.- METODO DE PREPARAR COMPUESTOS TRICICLICOS DE AZUFRE ANTIALERGICOS.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ciento treinta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,
P.A.

- 1 SET. 1975

Fernando de Elguero

29-8-75
ecv:

414888

414888

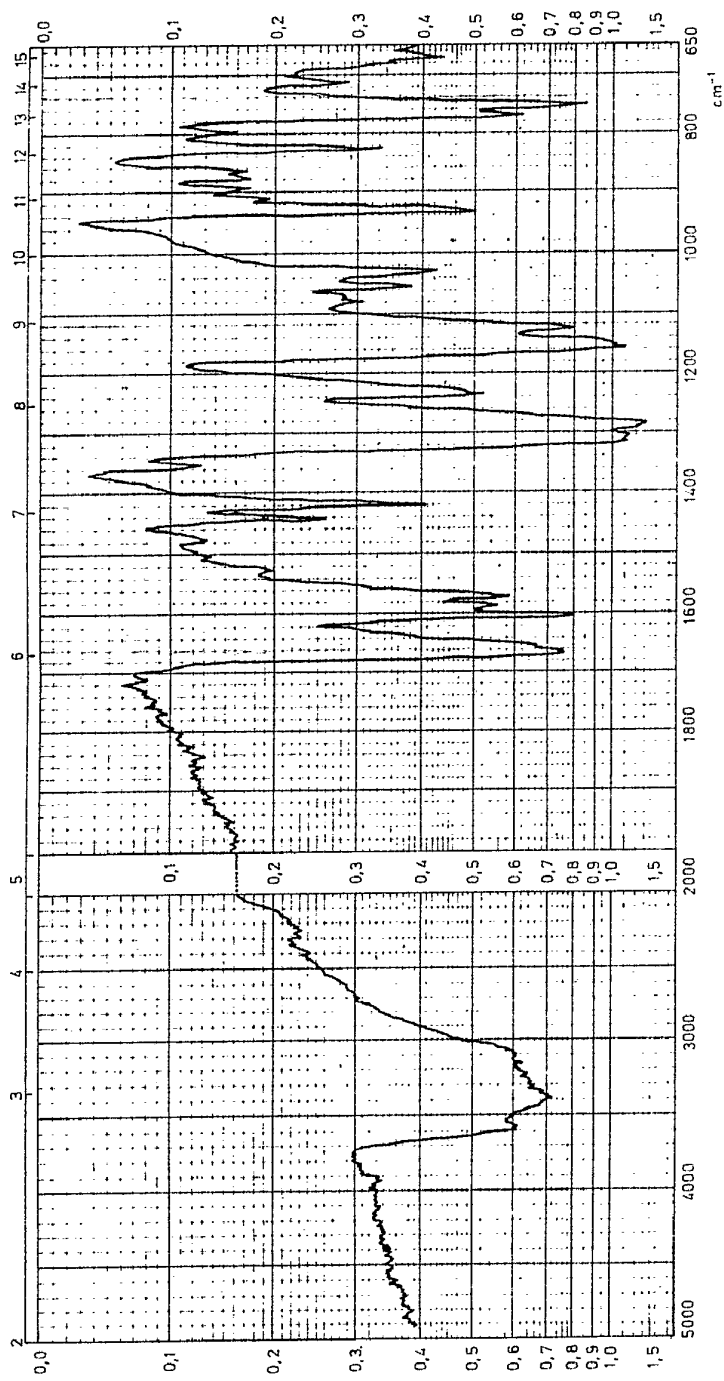
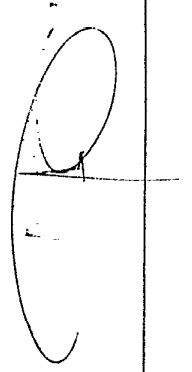


FIG.1



414888

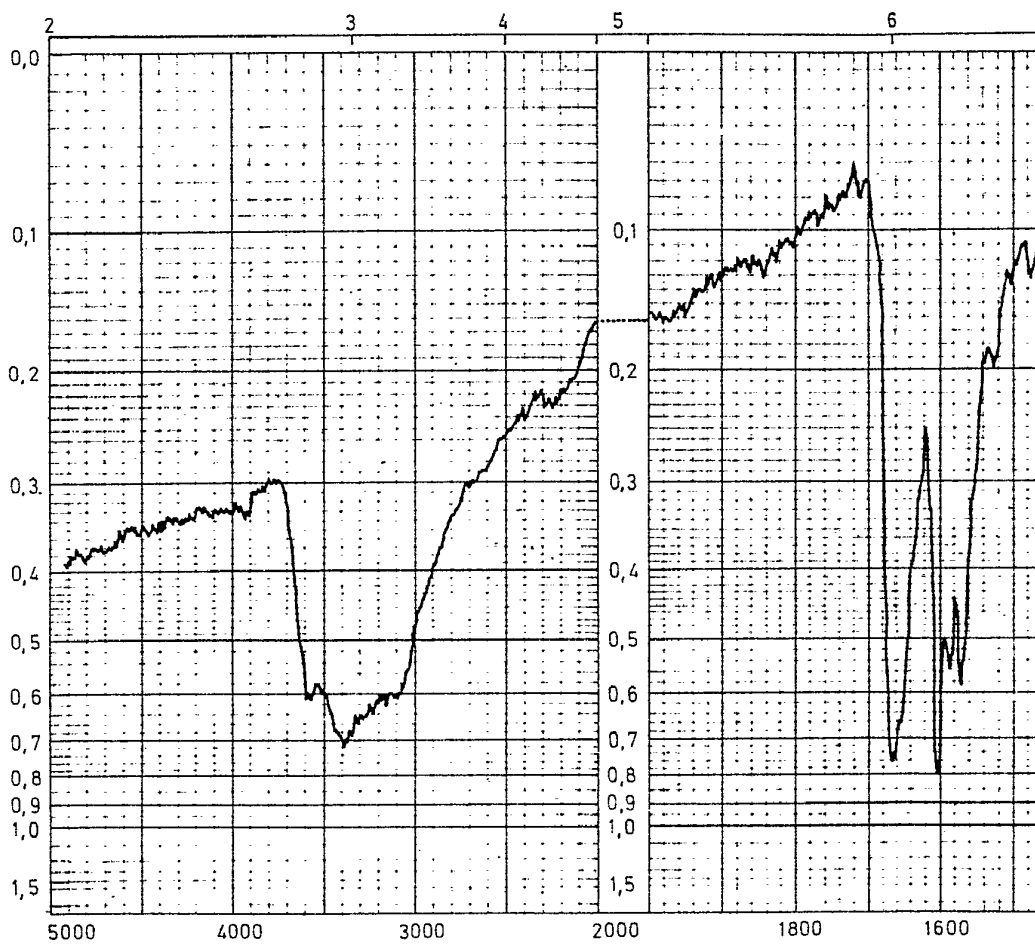


FIG.1

414888

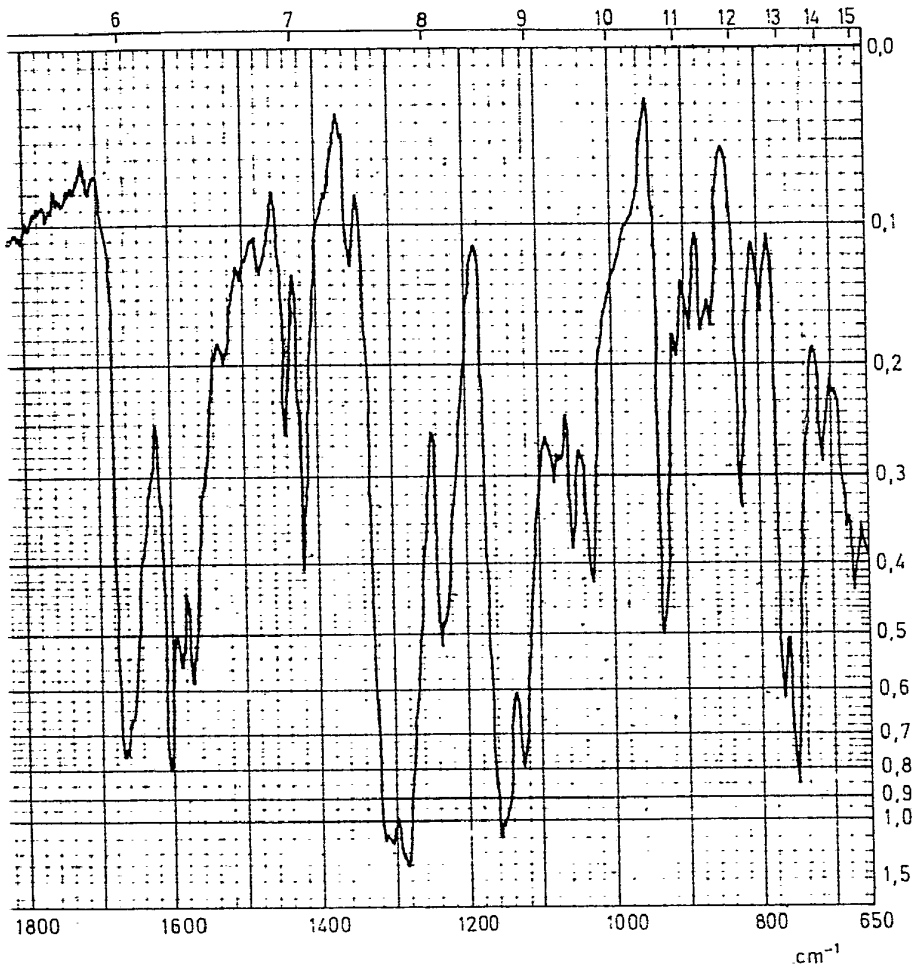
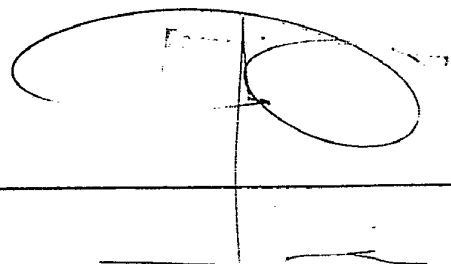


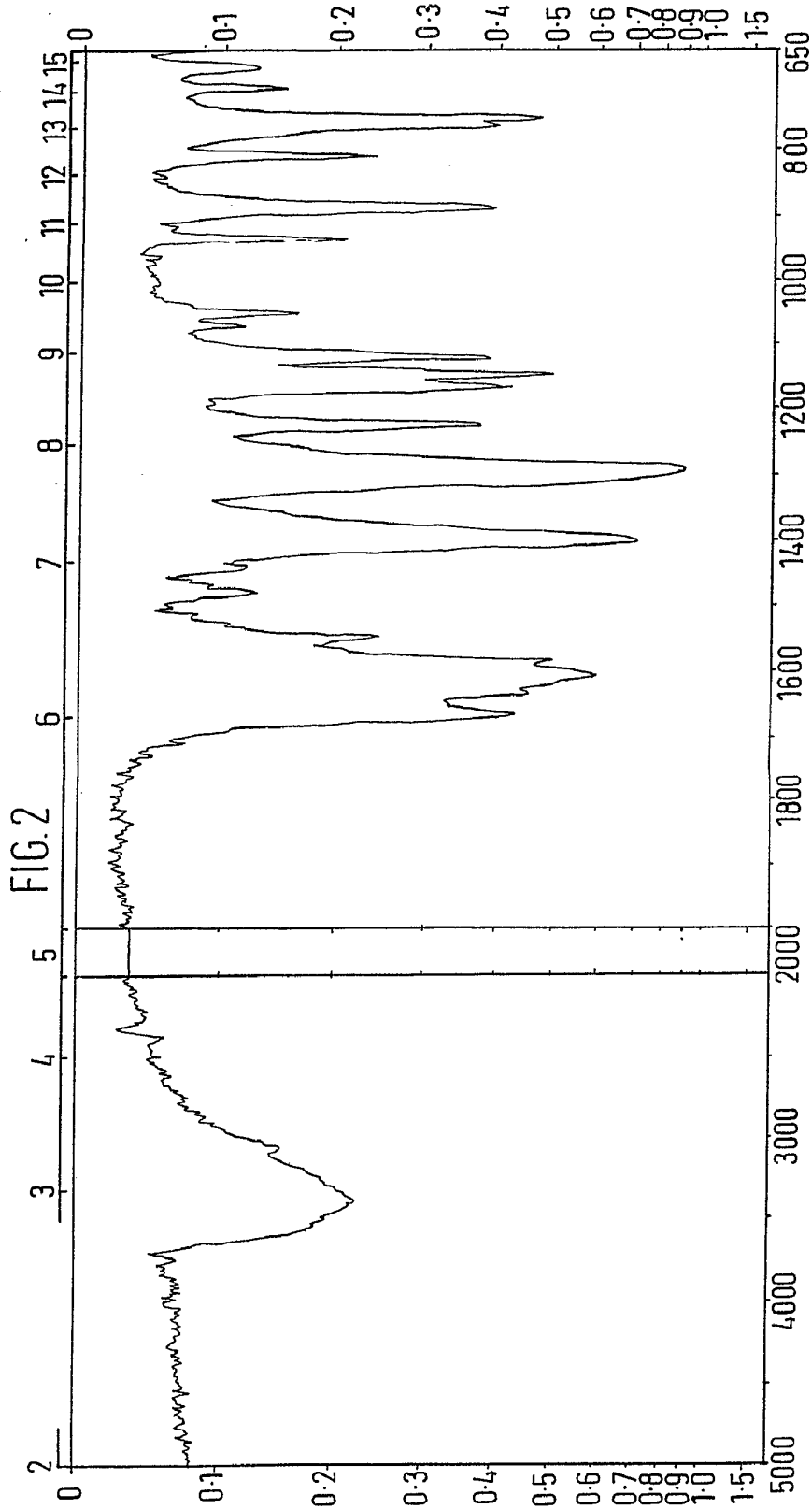
FIG.1





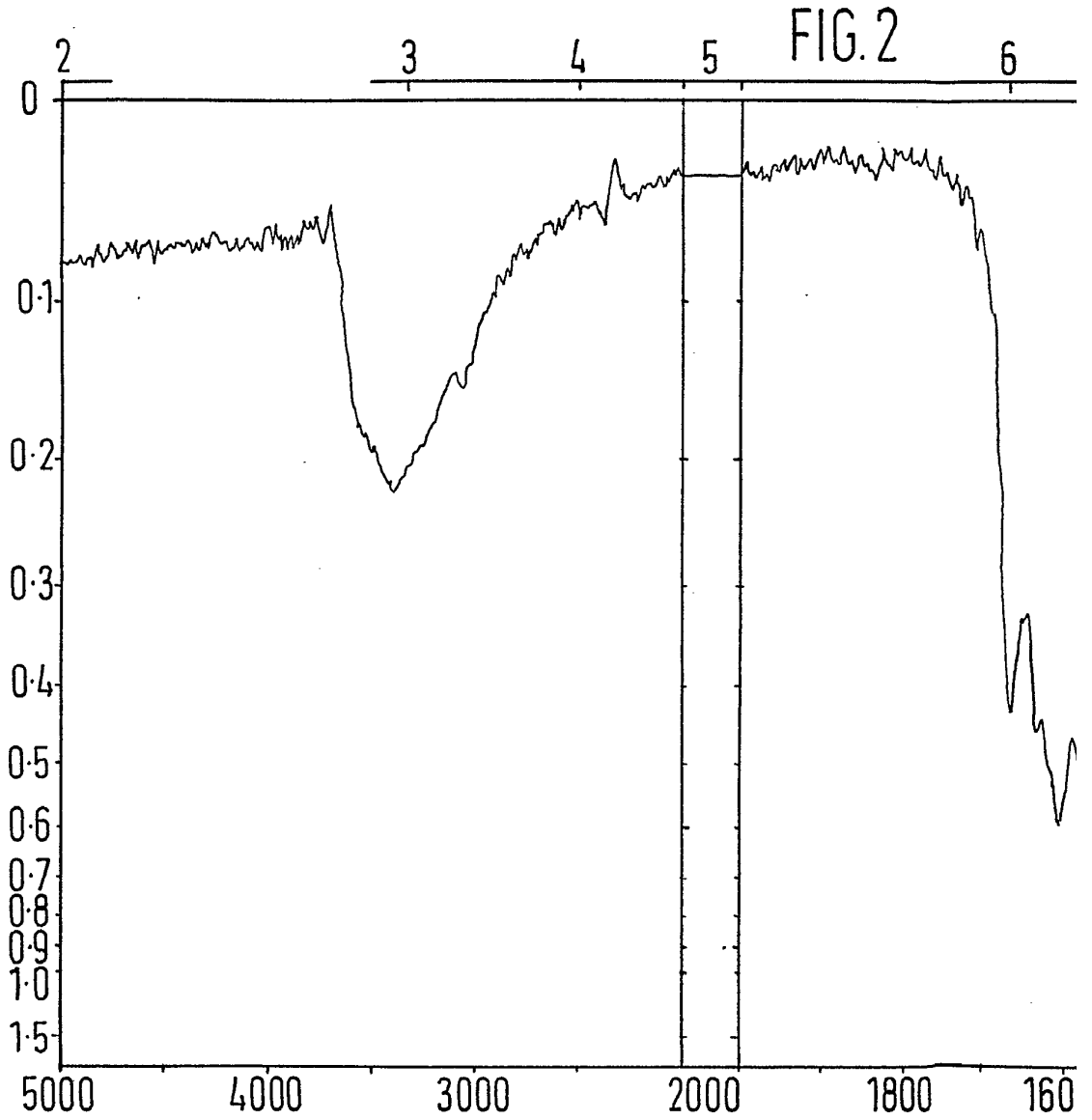
414888

414888



D

414888





414883

