

418514

P.- 55.400

ES/LDJ/A  
Case A 406

COXD //AGIX

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

establecida en 183-193 Euston Road, Londres, NW1  
2BP, Inglaterra

por: "UN METODO PARA PREPARAR COMPUESTOS TRICICLICOS  
SUSTITUIDOS CON TETRAZOLILO"

10.12.75

- 1 -

La invención se refiere a compuestos tricíclicos que tienen propiedades medicinales, a la síntesis de los compuestos y a su adaptación para uso medicinal.

5 Se ha encontrado que los compuestos tricíclicos de fórmula I, como se definen más adelante en esta memoria, son activos en los mamíferos y en preparaciones in vitro para mamíferos como inhibidores de reacciones alérgicas asociados con anticuerpos reagínicos de la clase responsable del asma en el hombre, y que  
10 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 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo, ó 5-(2-alcohol)tetrazolilo en el que  
15 los grupos alcoholo tienen de 1 a 6 átomos de carbono y cada uno de ellos está sustituido opcionalmente por un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido; y  $Z^2$  es hidrógeno o un sustituyente en la posición 5-, 6-, 7-, ó  
20 8-, seleccionado de entre los valores del grupo  $Z^1$  como se ha definido antes o es carboxilo, alcoholisulfonilo, alcoholisulfinilo, tialcoholo, amino, acilamino, nitro, ciano, halógeno, preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcoholo o alcoxi en el que el resto "alcoholo" de cada  
25 uno de los grupos acilo, alcoholo, alcoxi, tialcoholo,

10.12.75

acilamino, alcoholisulfinilo y alcoholisulfonilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono; junto con sales de dichos compuestos y, cuando Z<sup>2</sup> es un grupo carboxilo, ésteres y amidas de dichos compuestos.

La actividad inhibidora de los compuestos de la fórmula I ha sido demostrada (a) en ensayos en que se utiliza la respuesta de anafilaxis cutánea pasiva (ensayo PCA), en los que se evalúa la reacción de la piel producida como resultado de la interacción entre un antígeno específico inyectado por vía intravenosa y un anticuerpo reagínico fijado en célula previamente inyectado en la piel de un mamífero (véase, por ejemplo, Z. Ovary: Fedn. Proc. Am. Soc. Exp. Biol. 24, 94 (1965)), (b) por determinación de la cantidad de histamina liberada después de la exposición al antígeno de los clasmatoblastos del peritoneo de ratas sensibilizadas activamente (véase, por ejemplo, 1. Acta Pharmacol. et Toxicol. 30, supp. 1 (1971), 2. Thorax, 27/1, 38 (1972)), y (c) por determinación de la histamina liberada a partir del tejido pulmonar humano cortado y sensibilizado pasivamente in vitro con anticuerpo reagínico cuando se expone al antígeno homólogo (Br. Med. J. 3, 272 (1968)). La actividad de los ácidos de fórmula I se ha demostrado como se ha descrito antes utilizando soluciones del

anión.

Por razones de conveniencia, se hace referencia de aquí en adelante a los compuestos de fórmula I en los que  $Z^2$  es un grupo carboxilato de alcohol, como "ésteres" de fórmula I. Análogamente, se tendrá en cuenta que las referencias a "amidas" de la fórmula I corresponden a compuestos de fórmula I en los que  $Z^2$  es una carboxamida sustituida opcionalmente, y que las referencias a "sales" de fórmula I significan sales de fórmula I en las que uno o ambos de  $Z^1$  y  $Z^2$  es una sal del ácido.

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

Para los fines de la administración medicinal, el grupo de las sales de tipo carboxilato puede ser una sal de cualquier catión farmacéuticamente aceptable, ya que la actividad farmacológica de las sales está asociada con el anión.

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

Cada uno de los restos alcohólicos de los ésteres y amidas está sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente hidroxilo, básico o ácido. Sustituyentes básicos adecuados incluyen grupos amino sustituidos opcionalmente por uno o dos grupos alcohilo y grupos amino heterocíclicos tales como piperidina o morfina. Los ésteres y amidas que tienen sustituyentes básicos, así como las amidas propiamente dichas, pueden encontrarse en forma de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los sustituyentes ácidos adecuados incluyen

29.10.73.

yen grupos 5-tetrazolilo y grupos carboxilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Incluidos dentro del alcance de los compuestos de la fórmula I se hallan compuestos tricíclicos de fórmula II en los que  $Z^1$  es un grupo 5-(1-R)tetrazolilo ó 5-(2-R)tetrazolilo en el que R es un grupo alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un catión; y  $Z^2$  es hidrógeno o un sustituyente seleccionado de un grupo  $Z^1$  como se ha definido anteriormente en esta memoria, un grupo  $CO_2R$  en donde R tiene el mismo significado que anteriormente, un grupo carboxamida opcionalmente sustituido, nitro, halo, alcohol, alcoxi, acilo, tioalcohol, amino, acilamino, ciano, alcoholsulfinilo y alcoholulfonilo en el que el resto "alcohol" de los sustituyentes alcohol, alcoxi, acilo, tioalcohol, acilamino, alcoholsulfinilo y alcoholulfonilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Los compuestos de la fórmula I que exhiben una actividad anti-alérgica muy alta en la administración oral incluyen 3-(5-tetrazolil)-7-metiltioxantona, 3-(5-tetrazolil)-7-etiltioxantona, y sales de estos compuestos, en especial sales de metal alcalino que incluyen sales de sodio y de potasio.

Los compuestos de la fórmula I que exhiben una actividad anti-alérgica muy alta en la administra-

ción intravenosa incluyen:

3-(5-tetrazolil)tioxantona;

3-(5-tetrazolil)-7-metiltioxantona;

3-(5-tetrazolil)-7-etiltioxantona;

3-(5-tetrazolil)-7-metoxitioxantona; y

5 sales de estos compuestos, en especial sales de metal alcalino que incluyen sales de sodio y de potasio.

10 Los nuevos compuestos de la presente invención incluyen compuestos tricíclicos de la fórmula III en la que  $Z^1$  es un sustituyente en la posición 1-, 2-, 3-, ó 4-, y es 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo, ó 5-(2-alcohol)tetrazolilo en los que los grupos alcoholilo tienen de 1 a 6 átomos de carbono y están sustituidos opcionalmente por un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido; y  $Z^2$  es hidrógeno o bien  $Z^2$  es un sustituyente en las posiciones 5-, 6-, 7-, ó 8-, y tiene el mismo significado que  $Z^1$  anteriormente definido o se selecciona entre carboxilo, alcoholisulfonilo, alcoholisulfínilo, tioalcoholilo, amino, acilamino, nitro, ciano, halógeno, preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcoholilo, o alcoxi en el que el resto "alcoholilo" de cada uno de los grupos acilo, alcoholilo, alcoxi, tioalcoholilo, acilamino, alcoholisulfínilo y alcoholisulfonilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono; jun

25  
10.12.75

to con sales de dichos compuestos y, cuando al menos uno de entre  $Z^1$  y  $Z^2$  es un grupo carboxilo, ésteres o amidas de los mismos.

5 Los nuevos compuestos de la presente invención incluyen los compuestos tricíclicos de fórmula IV en los que  $Z^1$  es un grupo 5-(1-R)tetrazolilo ó 5-(2-R)tetrazolilo en el que R es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un catión; y  $Z^2$  es hidrógeno o un sustituyente seleccionado de un grupo  $Z^1$  como se ha definido anteriormente, un grupo  $CO_2R$  en donde R tiene el mismo significado que en el caso anterior, un grupo carboxamida opcionalmente sustituido nitro, halo, alcoholo, alcoxi, acilo, tioalcoholo, amino, acilamino, ciano, alcoholisulfonilo y alcoholisulfonilo en donde el resto "alcoholo" de los sustituyentes alcoholo, alcoxi, acilo, tioalcoholo, acilamino, alcoholisulfonilo y alcoholisulfonilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

15  
20 Los compuestos nuevos preferidos de la presente invención incluyen compuestos tricíclicos de fórmula V en los que  $Z^1$  se selecciona de entre un grupo 5-tetrazolilo y un grupo de sales de 5-tetrazolilo; y  $Z^2$  es hidrógeno o un sustituyente en las posiciones 6- ó 7- seleccionado de entre los va-

10.12.75

5

lores del grupo Z<sup>1</sup> definido anteriormente, o es un grupo carboxilo, un grupo de sales carboxilato farmacéuticamente aceptables, alcoholilsulfonilo, alcoholilsulfinilo, tialcoholil, amino, acilamino, nitro, ciano, halógeno, preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcoholil, o alcoxi en el que el resto "alcoholil" de cada uno de los grupos acilo, alcoholil, alcoxi, tialcoholil, acilamino, alcoholilsulfinilo y alcoholilsulfonilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

10

15

El compuesto de la fórmula I se puede preparar por técnicas químicas conocidas. Por regla general, los métodos incluyen ciclización, en cuyo caso el anillo central se completa por cierre de anillo, hidrólisis, oxidación o reducción de precursores que conducen a ambos grupos Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> por una diversidad de técnicas. Ejemplos de la preparación de ciertos compuestos de fórmula I por estos métodos se describen al final la presente memoria descriptiva. Estos procedimientos de síntesis generales son aplicables también en algunos casos a la preparación de compuestos intermedios.

20

La reacción de un ácido de Lewis o un ácido protónico con sulfuros de difenilo sustituidos de

10.12.75

fórmula VI, en la que  $Z^1$  y  $Z^2$  se definen en la fórmula I y  $R^1$  es un grupo carboxilo o un derivado del mismo tal como un nitrilo, amida, aldehído, o cloruro de ácido, produce las tioxantonas. Ácidos protónicos preferidos son el poli(ácido fosfórico) (ácido tetrafosfórico), y el ácido sulfúrico. Los ácidos de Lewis adecuados incluyen tricloruro de aluminio y trifluoruro de boro. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura comprendida entre 50 y 300°C. Se pueden preparar también los compuestos de fórmula I por ciclización a partir de un compuesto de fórmula VII en el que  $Z^1$  y  $Z^2$  se definen en la fórmula I, uno de entre  $R^2$  y  $R^3$  es un grupo eliminable tal como halo, nitro, arilsulfonilo o sulfinilo, y el otro es mercapto o un precursor del mismo tal como un éster, por reacción con una base tal como un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo metóxido de sodio.

Se pueden preparar también tioxantonas haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII en el que  $Z^1$  y  $Z^2$  se definen en la fórmula I y  $R^5$  y  $R^6$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un grupo eliminable tal como halo, nitro, arilsulfonilo, o sulfinilo, con un sulfuro inorgánico, por ejemplo sulfuro de sodio.

Estas reacciones de ciclización se pueden utilizar también para proporcionar compuestos interme-

25  
29.10.73.

dios adecuados, los cuales se pueden convertir después por métodos descritos más adelante en compuestos de fórmula I. Así, se pueden producir compuestos intermedios de tioxanteno por ciclización de 2,2'-dihalofenilmetanos en presencia de sulfuro de sodio. Estos com-  
5 puestos, así como las tioxantonas correspondientes, se pueden preparar también por ciclización de 2-feniltio-  
benzaldehydos en presencia de ácido sulfúrico.

Se pueden utilizar una diversidad de téc-  
10 nicas de oxidación para preparar los compuestos de fórmula (I) completando el puente de carbonilo del anillo central. Por ejemplo, las tioxantonas se pueden preparar por oxidación de los tioxantenos correspondientes, en condiciones que reducen al mínimo la oxidación del  
15 azufre del núcleo tricíclico, utilizando por ejemplo oxígeno en presencia de Triton B y piridina o en presencia de t-butóxido de potasio con t-butanol y sulfóxido de dimetilo; soluciones acuosas de ácidos hipobromoso o hipocloroso en presencia de base; o dióxido de mangane-  
20 so.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar también por formación de uno o ambos de los grupos  $Z^1$  y  $Z^2$  como etapa final.

Así, en la fórmula I, cuando uno o ambos de  $Z^1$  y  $Z^2$  son grupos tetrazolilo ó (1-alcohol)tetrazo

25  
29.10.73.

lilo, estos compuestos pueden prepararse por reacción de ácido hidrazoico o una sal del mismo o ácido nitroso con un compuesto apropiado de fórmula IX en la que  $Y^7$  es un grupo  $Z^1$  como se ha definido en la fórmula I o un precursor de grupo tetrazolilo e  $Y^8$  es un grupo  $Z^2$  como se ha definido en la fórmula I o un precursor de grupo tetrazolilo, con la condición de que al menos uno de entre  $Y^7$  e  $Y^8$  sea un precursor de grupo tetrazolilo.

Cuando se utiliza ácido hidrazoico o una sal del mismo, un precursor de grupo tetrazolilo adecuado es un grupo  $\begin{array}{c} -C = N \\ | \quad | \\ R^4 \quad R^3 \end{array}$  en el que  $R^3$  y  $R^4$  juntos forman un enlace (nitrilo),  $R^3$  es hidrógeno o alcoholilo y  $R^4$  es alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (imidoéster), tioalcoholilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (imidotioéster),  $-NH-NH_2$  (amidrazona), o amino (amidina), ó  $R^3$  es hidroxilo y  $R^4$  es amino (amidoxima), ó  $R^3$  es alcoholilo y  $R^4$  es halógeno (imidohaluro). En el caso de las amidoximas y nitrilos, sólo se pueden producir compuestos de tetrazolilo, y en el caso de los imidohaluros sólo pueden producirse compuestos de alcoholil-tetrazolilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio líquido aprótico polar, utilizando una sal de un ácido hidrazoico.

Cuando se utiliza ácido nitroso, un grupo precursor de tetrazolilo adecuado es un grupo  $\begin{array}{c} -C = N \\ | \quad | \\ R^4 \quad R^3 \end{array}$

25  
29.10.73.

5 en el que  $R^3$  es hidrógeno o alcoholo y  $R^4$  es  $-NH-NH_2$  (amidrazona) ó  $R^3$  es hidrógeno y  $R^4$  es amino (amidina). En el último caso, se requiere la reducción del producto de nitrosación intermedio, con o sin aislamiento previo, utilizando por ejemplo amalgama de sodio, para dar el compuesto de tratrazolilo correspondiente.

10 Los compuestos de tratrazolilo de fórmula I así preparados pueden aislarse en forma de ácido libre o en forma de sal de tratrazolilo, y una de dichas formas se puede convertir en la otra de modo conocido y como se describe específicamente más adelante con relación a los ácidos carboxílicos de fórmula I y sus sales.

15 Los compuestos de 5-(1- y 2-alcohol)tetrazolilo de la fórmula I se pueden obtener a partir de los compuestos de tratrazolilo correspondientes de fórmula I o de sus sales por alcoholación.

20 Los ácidos carboxílicos de fórmula I, en los que uno a ambos de  $Z^1$  y  $Z^2$  son carboxilo, se pueden preparar por una diversidad de métodos que incluyen como etapa final la formación del grupo carboxilo. Estos compuestos pueden aislarse en forma de ácido libre, en forma de sales de los mismos, o pueden convertirse en amidas o ésteres de fórmula I, dependiendo de la naturaleza de los productos deseados. Así, pueden prepararse

por hidrólisis de un compuesto de fórmula X en el que 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 grupo  $COL^1$  en el que  $L^1$  es un grupo eliminable, tal como un átomo o grupo nucleófilo, por ejemplo, un grupo triclorometilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi, cuando el otro es  $Z^1$  ó  $Z^2$  como se ha definido en la fórmula I, según sea apropiado, o es  $Y^1$  como se ha definido anteriormente. La hidrólisis se lleva a cabo convenientemente por calentamiento de un compuesto de fórmula X con una base o un ácido mineral acuoso diluido opcionalmente con un ácido orgánico. Por ejemplo, se puede utilizar ácido sulfúrico diluido o ácido clorhídrico diluido con ácido acético, o una base tal como un hidróxido o alcóxido de metal alcalino acuoso.

For medio de reacciones de sustitución nucleófilas análogas a la hidrólisis, por ejemplo, alcoholisis y amonólisis, se pueden preparar ésteres y amidas de fórmula I directamente a partir de compuestos de fórmula X. Así, la reacción de un compuesto de fórmula X con un alcohol apropiado produce un éster de fórmula I, y la reacción con amoníaco o con una amina primaria o secundaria apropiada produce una amida de fórmula I.

Los ácidos carboxílicos de fórmula I y

29.10.73.

5 sus sales se pueden obtener también por oxidación de un compuesto de fórmula XI en el que  $Y^5$  es un grupo acilo o un grupo  $Z^1$  como se ha definido en la fórmula I, e  $Y^6$  es un grupo acilo o un grupo  $Z^2$  como se ha definido en la fórmula I, con la condición de que al menos uno de  $Y^5$  e  $Y^6$  sea un grupo acilo.

10 La oxidación de los compuestos en que  $Y^5$  y/o  $Y^6$  sean grupos acilo puede efectuarse con agentes oxidantes convencionales tales como soluciones acuosas de sales de los ácidos hipocloroso e hipobromoso en presencia de una base. Estos procedimientos de oxidación se llevan a cabo ventajosamente con calentamiento en fase líquida. Las condiciones de reacción se eligen de tal modo que se reduzca al mínimo la oxidación del azufre del núcleo tricíclico.

15 Si se desea, la formación por oxidación de grupos carboxilo  $Z^1$  y/o  $Z^2$ , y el enlace carbonilo que constituye el puente, se pueden realizar simultáneamente o sucesivamente. Así, se pueden preparar compuestos de fórmula I por oxidación con un agente oxidante apropiado de un compuesto de fórmula XII en el que  $Y^5$  e  $Y^6$  son como se ha definido anteriormente en la fórmula XI,  $Y^3$  es carbonilo o metileno con tal que al menos uno de  $Y^3$ ,  $Y^5$  e  $Y^6$  no sea igual a carbonilo,  $Z^1$  y  $Z^2$  respectivamente como se han definido en la fórmula I pero sea

25  
29.10.73.

un átomo o grupo oxidable como se define en esta fórmula.

5 Los compuestos de fórmula I en los que  $Z^2$  es distinto de hidrógeno, alcohol, acilo, carboxilo o un derivado de los mismos o tetrazolilo o un derivado del mismo, se pueden obtener también por formación del grupo  $Z^2$  como etapa final. Tales compuestos se preparan por introducción de un grupo alcohilsulfonilo, un grupo alcohilsulfinilo, un grupo ciano, un átomo de halógeno, 10 un grupo amino, un grupo acilamino, un grupo nitro, o un grupo alcoxi en un compuesto apropiado de fórmula XIII en la que  $Z^1$  y  $Z^3$  son como se ha definido en la fórmula I y Q es hidrógeno, un grupo eliminable o un precursor, por métodos conocidos.

15 Así, cuando  $Z^2$  es amino, los compuestos se pueden obtener por reducción de los compuestos nitrados correspondientes, los cuales, a su vez, pueden obtenerse por nitración. Los compuestos aminados se pueden convertir en compuestos de acilamino por acilación, y 20 en los compuestos de diazonio correspondientes de fórmula XIV en los que  $Z^1$  es como se ha definido en la fórmula I y W es un anión, por ejemplo cloruro, bromuro o hidrógeno-sulfato, por reacción con ácido nitroso. Estos compuestos de diazonio se pueden convertir por métodos 25 conocidos en los compuestos de tipo alcoxi (por reac-

29.10.73.

ción con agua y alcoholación de los compuestos de tipo hidroxil resultantes); en los compuestos halogenados (por la reacción de Sandmeyer, utilizando bromuro o cloruro cuproso; por la reacción de Gattermann utilizando un catalizador de cobre para producir un compuesto clorado o bromado en el que W es el ion cloruro o bromuro; por la reacción de Balz-Schiemann utilizando la sal de fluoroborato-diazonio para producir los compuestos fluorados; o por utilización de un yoduro de metal alcalino para producir los compuestos yodados); en los compuestos de tipo nitrilo (por reacciones de Sandmeyer o Gattermann modificadas utilizando cianuro cuproso o cianuro de potasio y polvo de cobre); en tioles y compuestos de tipo alcoholitio (por la síntesis de Leuckart mediante la formación de diazoxantatos o diazotioxantatos a partir de los diazocompuestos y alcohol-xantatos o tioxantatos de metal alcalino, respectivamente, los cuales se descomponen en medios cuprosos moderadamente ácidos en los compuestos de tipo alcoholitio y en tioles por hidrólisis). Si se desea, los tioles pueden alcoholarse para dar los compuestos de tipo alcoholitio de fórmula I, y éstos, a su vez, se pueden oxidar para dar los compuestos de alcoholisulfonilo o alcoholisulfonilo de fórmula I.

Se entenderá, por supuesto, que la formación oxidante de las cadenas laterales  $Z^1$  y/o  $Z^2$ , y el

29.10.73.

enlace carbonilo formador del puente, se puede llevar a cabo bien sea simultáneamente como una reacción en un solo reactor o sucesivamente, mediante el uso de agentes oxidantes apropiados.

5                    En la operación de los métodos sintéticos precedentes, se entenderá también que cuando los grupos  $Z^1$  y  $Z^2$  se forman antes de la formación completa del compuesto deseado, entonces, en algunos casos  $Z^1$  y/o  $Z^2$  tienen que protegerse contra su inter-reacción en la  
10                    etapa o etapas de síntesis finales; así, por ejemplo, cuando  $Z^2$  es un grupo amino, se debe proteger por acilación y el grupo acilamino puede hidrolizarse subsiguientemente. En otros casos, es aconsejable formar los grupos  $Z^1$  y/o  $Z^2$  como paso de síntesis final, si (el) los  
15                    grupo(s) puede(n) reaccionar en la (las) etapa(s) finales de la síntesis.

                         Se preparan sales farmacéuticamente aceptables de tetrazoles o ácidos carboxílicos de fórmula I por cualquier método convencional, por ejemplo por neutralización del ácido carboxílico o tetrazol correspondiente con una base de Bronsted apropiada, o por doble  
20                    descomposición de una sal de un ácido o tetrazol de fórmula I a fin de producir la sal deseada de un catión apropiado farmacéuticamente aceptable. Las bases de  
25                    Bronsted adecuadas incluyen bases orgánicas tales como

29.10.73.

etanolamina, y bases que contienen amonio, y cationes de metal alcalino y de metal alcalino-térreo.

5 Las sales de fórmula I se pueden aislar de un medio de reacción por cualquier procedimiento convencional para el aislamiento de sales a partir de una solución de la misma en un medio polar.

Deseablemente, las sales de fórmula I se purifican antes de su incorporación en una composición farmacéutica por cualquier método convencional.

10 Los ésteres y las amidas de ácidos de fórmula I se pueden preparar por cualquier método convencional que incluya la esterificación del ácido o cloruro de ácido con un alcohol de tipo alcohólico o arílico para producir el éster alcohólico o arílico correspondiente respectivamente, y la reacción del ácido o cloruro de ácido con amoníaco o una amina para producir la correspondiente amida o amida sustituida, respectivamente. Los compuestos de la fórmula I en los que  $Z^1$  y  $Z^2$  son diferentes y se seleccionan de entre funciones ácido, éster, amida y sal, se pueden preparar por los métodos antes indicados, y por hidrólisis parcial, en caso apropiado.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula I como ingrediente activo, y pueden contener también un

excipiente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmen-  
te otros ingredientes terapéuticos. Las composiciones  
incluyen composiciones adecuadas para administración  
por vía oral, rectal, oftálmica, pulmonar, nasal, dérmica,  
5 ca, tópica o parenteral (con inclusión de los tipos sub  
cutáneo, intramuscular e intravenoso), aun cuando la  
vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la  
naturaleza y la gravedad de los estados que se tratan,  
y de la naturaleza del ingrediente activo. Dichas compo-  
10 siciones se pueden presentar convenientemente en formas  
de dosificación unitarias y pueden prepararse por cual-  
quiera de los métodos bien conocidos en la técnica de  
la farmacia.

Las composiciones farmacéuticas de la pre-  
15 sente invención adecuadas para administración oral se  
pueden presentar en forma de unidades individuales ta-  
les como cápsulas, sellos o tabletas cada una de las  
cuales contiene una cantidad predeterminada del ingre-  
diente activo; como una solución o suspensión en un lí-  
20 quido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de  
aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite.  
Tales composiciones pueden prepararse por cualquiera de  
los métodos de la farmacia, pero todos los métodos in-  
cluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente  
25 activo con el excipiente, que constituye uno o más in-

25  
29.10.73.

gredientes accesorios.

Deseablemente, cada unidad individual contiene desde 50 mg a 500 mg del ingrediente activo.

5 Una forma valiosa de una composición farmacéutica de la presente invención, para uso en el tratamiento del asma alérgico, es una adecuada para administración pulmonar por la vía de la cavidad bucal. Preferiblemente, la composición es tal que se envían a los pulmones del paciente partículas que tienen un diámetro

10 de 0,5 a 7 micras, y más preferiblemente de 1 a 6 micras, que contienen ingrediente activo. Tales composiciones están convenientemente en forma de polvos secos para administración mediante un dispositivo de inhalación de polvo o de recipientes autopropulsantes de administración de polvo; preferiblemente, los polvos comprenden partículas que contienen ingrediente activo, partículas que, al menos en un 98% en peso, tienen un diámetro mayor de 0,5 micras y, al menos en un 95% en número, tienen un diámetro menor de 7 micras. De modo muy deseable,

15 ble, al menos un 95% en peso de las partículas tienen un diámetro mayor que 1 micra y al menos un 90% en número de las partículas tienen un diámetro menor que 6 micras.

20

Las composiciones en forma de polvos secos incluyen preferiblemente un diluyente en polvo fino

25  
29.10.73.

sólido y se presentan convenientemente en una cápsula perforable, por ejemplo de gelatina.

5 Las composiciones auto-propulsantes de la invención pueden ser, o bien composiciones dispensadoras de polvo, o composiciones que dispensan el ingrediente activo en forma de gotitas de una solución o suspensión. Las composiciones auto-propulsantes dispensadoras de polvo incluyen un propulsante líquido que tiene un punto de ebullición inferior a 18°C a la presión atmosférica. Por regla general, el propulsante puede constituir desde 50 a 99,9% peso/peso de la composición, mientras que el ingrediente activo puede constituir desde 0,1 a 20% peso/peso, por ejemplo, aproximadamente 2% peso/peso, de la composición. El excipiente contenido en 10 tales composiciones puede incluir otros constituyentes, en particular un agente tensioactivo no iónico líquido o aniónico sólido, o un diluyente sólido (que tenga preferiblemente un tamaño de partícula del mismo orden que el de las partículas del ingrediente activo), o ambos. 15 El agente tensioactivo puede constituir hasta 20% peso/peso, aunque preferiblemente constituye menos de 1% peso/peso de la composición. 20

Las composiciones auto-propulsantes en las que el ingrediente activo está presente en solución comprenden un ingrediente activo, un propulsante y un co-disol-

vente, y ventajosamente un estabilizador antioxidante. Los co-disolventes pueden constituir del 5 al 40% peso/peso de la composición, aunque preferiblemente constituyen menos del 20% peso/peso de la composición.

5 Las composiciones de la presente invención se pueden encontrar también en forma de solución acuosa o solución alcohólica diluida, opcionalmente una solución estéril, del ingrediente activo para uso en un nebulizador o atomizador.

10 Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente soluciones acuosas estériles del ingrediente activo, soluciones que son preferiblemente isotónicas con la sangre del paciente que recibe el tratamiento.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso tópico incluyen composiciones adecuadas para administración en la piel, ojos, nariz y boca. Las composiciones para uso sobre la piel incluyen lociones y cremas que comprenden emulsiones líquidas o semi-sólidas, que pueden ser de los tipos de agua en aceite o de aceite en agua, y ungüentos, que contienen preferiblemente de 0,2 a 5% peso/volumen del ingrediente activo. Deseablemente, las cremas y un

20

25

29.10.73.

tal como hidroxibenzoato de metilo.

Las composiciones para administración en los ojos incluyen gotas oftálmicas que comprenden el ingrediente activo en solución acuosa o aceitosa y unguentos, los cuales contienen preferiblemente de 0,2 a 5% peso/volumen del ingrediente activo. Las gotas oftálmicas son deseablemente fungistáticas y bacteriostáticas, y preferiblemente se preparan en condiciones estériles.

Las composiciones apropiadas para administración en la nariz incluyen composiciones en polvo, auto-propulsantes y de tipo de pulverización similares a las ya descritas en la referencia a las composiciones adecuadas para administración pulmonar pero tales que tienen, una vez dispersadas, un tamaño de partícula algo mayor, del orden de 10 a 200 micras. Otras composiciones adecuadas para administración nasal incluyen un polvo de grano grueso que tiene un tamaño de partícula de 20 a 500 micras que se administra de la misma manera en que se toma el rapé, esto es, por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo que se mantiene muy cerca de la nariz. Otra composición adecuada para administración nasal consiste en gotas nasales que comprenden de 0,2 a 5% peso/volumen del ingrediente activo en solución acuosa o aceitosa.

25  
29.10.73.

Las composiciones adecuadas para adminis-

tración tópica en la boca incluyen tabletas que comprenden de 10 a 100 mg del ingrediente activo en una base aromatizada, usualmente sacarosa y goma arábica o goma tragacanto; y pastillas que comprenden de 10 a 100 mg del ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina; o sacarosa y goma arábica.

Otros ingredientes terapéuticos adecuados para inclusión en las composiciones descritas anteriormente en esta memoria, en especial en el caso de aquellas composiciones destinadas a ser utilizadas en el tratamiento del asma alérgico, incluyen bronquodilatadores tales como isoprenalina, adrenalina, orciprenalina, isoetamina y sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables de las mismas, en especial sulfato de isoprenalina. Convenientemente, el bronquodilatador está presente en una cantidad de 0,1 a 50% peso/peso del peso de ingrediente activo presente.

Los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento o profilaxis de estados alérgicos en los mamíferos tales como el asma y otras condiciones alérgicas del tórax, fiebre del heno (rinitis alérgica), conjuntivitis, urticaria y eczema. En particular, son de valor en el asma por hipersensibilidad de Tipo I producido por un medio reagínico ("asma extrínseco") y en el denominado "asma intrínseco", en el cual no puede demostrarse.

29.10.73.

trarse sensibilidad alguna a antígenos extrínsecos.

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica del compuesto de fórmula I variará, por supuesto, con la naturaleza de la gravedad del estado alérgico a tratar y con el compuesto particular de fórmula I y su vía de administración. En general, el intervalo de dosificación está comprendido dentro del margen de 2  $\mu$ g a 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero.

En el caso de un estado alérgico tal como se ha definido anteriormente en esta memoria, por ejemplo, el asma alérgico, una dosificación adecuada es de 20  $\mu$ g a 0,5 mg, por ejemplo aproximadamente de 0,1 a 0,5 mg, de un compuesto de fórmula I, por kg de peso corporal del paciente que recibe el tratamiento, cuando se emplea la administración pulmonar como se describe más adelante en esta memoria. En el caso de que se emplee una composición para administración intravenosa, un intervalo de dosificación adecuado está comprendido entre 0,2 y 10 mg (preferiblemente de 1 a 5 mg) de un compuesto de fórmula I por kg de peso corporal del paciente, y en el caso de que se emplee una composición oral, un intervalo de dosificación adecuado está comprendido entre 1 y 50 mg de un compuesto de fórmula I por kg de peso corporal de un paciente, preferiblemente de 10 a 40 mg/kg.

29.10.73.

En el caso de que se emplee una composición para administración nasal y ocular, por ejemplo, en el tratamiento de la rinitis alérgica, una dosis adecuada es de 0,5 a 25 mg de un compuesto de fórmula I por paciente.

Incluidas dentro del alcance de la presente invención, pero sin que ésta se vea limitada en modo alguno a las mismas, se encuentran las siguientes características específicas:

1. Un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente en esta memoria, en el caso de ser nuevo.

2. La síntesis de compuestos de la fórmula I como se ha definido anteriormente en esta memoria, por cualquier método conocido en la técnica para preparación de los mismos y de compuestos de estructura química análoga.

3. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I tal como se ha definido anteriormente en esta memoria en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo.

4. La preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente en esta memoria como ingrediente activo, por cualquier método convencional, que in

25  
29.10.73.

cluye la mezcla de los ingredientes.

5. Un método de tratamiento o profilaxis de estados alérgicos en los mamíferos que comprende la administración de una dosis terapéutica o profiláctica, respectivamente, de un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente en esta memoria.

Las preparaciones y los ejemplos que siguen ilustran los métodos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la presente invención, así como compuestos y composiciones de la presente invención. En los ejemplos y preparaciones, todas las temperaturas están expresadas en grados Celsius. En los casos en que no se da el punto de fusión para los compuestos de fórmula I, los compuestos se descomponen a temperaturas inferiores a sus puntos de fusión y/o sus puntos de fusión se alcanzan a temperaturas superiores a las que se pueden determinar fácilmente por técnicas convencionales. En estas preparaciones y estos ejemplos, la numeración de las posiciones de los sustituyentes en el núcleo tricíclico no es necesariamente la misma que la utilizada en la fórmula I, sino que es la numeración normalizada con respecto al núcleo tricíclico particular de que se trata, tal como se da en el "Ring Index", 2ª edición, publicado por The American Chemical Society, 1960. Esta numeración normalizada se aplica también en relación

25  
29.10.73.

con los compuestos de nombre individual que se han descrito anteriormente en esta memoria.

Preparación de Referencia 1 - Ácido Tioxantona-4-carboxílico.

5 A. o-Clorobenzoato cúprico

Se disolvió ácido o-clorobenzoico (31,3 g) en una solución de hidróxido de sodio (8,0 g) en agua (250 ml) y la solución moderadamente caliente se filtró y se trató con una solución de sulfato cúprico pentahidratado (25,0 g) en agua (200 ml). El sólido de color azul-verde precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar o-clorobenzoato cúprico, p.f. 259°C, con descomposición.

10

B. Complejo cúprico de ácido tiosalicílico

Se añadió ácido tiosalicílico (30,8 g) a una solución de hidróxido de sodio (16,0 g) en agua (300 ml), y a la solución resultante se añadió una solución de sulfato cúprico pentahidratado (50,0 g) en agua (300 ml). El complejo de color negro precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y etanol, y se secó.

15

20

C. Ácido difenil-sulfuro-2,2'-dicarboxílico

Una mezcla de o-clorobenzoato cúprico (28,2 g), complejo cúprico de ácido tiosalicílico (32,4 g) y dimetilformamida (450 ml) se hirvió a reflujo duran-

25

10.12.75

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

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

D. Acido tioxantona-4-carboxílico

Se calentó ácido difenil-sulfuro-2,2'-dicarboxílico (19,0 g) en un baño de vapor de agua con ácido sulfúrico concentrado (150 ml) durante 1 hora, y la solución oscura se enfrió y se vertió sobre agua. El precipitado amarillo se separó 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.f. de 353°C (con sublimación).

Encontrado: C, 65,47%; H, 3,14%.  $C_{14}H_8O_3$  requiere: C, 65,74%; H, 3,28%.

25  
29.10.73.

Ejemplo 1 - Acido 7-etiltioxantona-3-carboxílico

A. p-Etiltiofenol

Se añadió ácido clorosulfónico (180 g) con agitación a etilbenceno (36 g) a 10°C. Se mantuvo esta temperatura por enfriamiento externo durante todo el transcurso de la adición. Una vez que se hubo completado la adición, se vertió la mezcla sobre hielo y el producto se extrajo en éter. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron.

El cloruro de sulfonilo residual se agitó con ácido sulfúrico al 25% (500 ml) a una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C mientras que se añadió polvo fino de zinc (70 g). La mezcla se calentó después lentamente, y a 88°C comenzó una reacción exotérmica. La temperatura se elevó hasta que la mezcla hirvió suavemente, y el producto aceitoso de color amarillo se desprendió por sí mismo del zinc. Se separó dicho producto por destilación con vapor de agua, se extrajo en cloruro de metileno, se secó, se evaporó y se destiló para dar p-etiltiofenol, p.eb. 93 a 98°C a 12 mm Hg.

B. Acido 2-(p-etiltio)tereftálico

Se disolvió sodio (2,0 g) en metanol (60 ml) y se añadió p-etiltiofenol (10,0 g). Se evaporó la solución hasta sequedad y se disolvió el residuo en

25  
29.10.73.

sulfóxido de dimetilo (60 ml). Se añadió nitrotereftalo  
nitrilo (12,32 g) y la mezcla se calentó en un baño de  
vapor de agua durante 3 horas. La mezcla se vertió so-  
bre hielo y el producto crudo se extrajo en éter. Los  
5 extractos se evaporaron y se hirvieron a reflujo con una  
solución de hidróxido de sodio (9,0 g) en agua (250 ml)  
durante 16 horas. La solución se enfrió y se extrajo con  
éter para separar algo de tiol que no había reaccionado,  
y la solución acuosa se vertió sobre un exceso de ácido  
10 clorhídrico. El producto precipitado se separó por fil-  
tración, 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 fusión, y se sometió a microanálisis. Encontrado:  
15 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

Se calentó ácido 2-(p-etilfeniltio)teref  
tálico (19,0 g) con ácido sulfúrico concentrado (150  
20 ml) a 120°C durante 1,5 horas. La solución se enfrió y  
se vertió sobre hielo. El producto se separó por filtra  
ción, se lavó con agua, y se recristalizó en ácido acé-  
tico, dando ácido 7-etiltioxantona-3-carboxílico, p.f.  
261 a 271°C. Una muestra se purificó ulteriormente por  
25 conversión en el cloruro de ácido. El ácido (1,09 g) se  
29.10.73.

hirvió con cloruro de tionilo (aproximadamente 10 ml) durante 1 hora y se separó por evaporación el exceso de cloruro de tionilo. El cloruro de ácido residual se recristalizó en tolueno, y se hidrolizó después por ebullición con hidróxido de sodio en exceso. La acidificación dio el ácido, que se recristalizó en ácido acético y se secó a 156°C, a vacío, encontrándose para el p.f. un valor de 276 a 284°C, para un producto puro según la cromatografía en capa delgada. Encontrado: C 67,51%; H 4,23%.  $C_{16}H_{12}O_3S$  requiere C 67,59%; H 4,25%.

Ejemplo 2 - 7-Etil-3-(5-tetrazolil)tioxantona

A. 3-Ciano-7-etiltioxantona

Se hirvió a reflujo ácido 7-etiltioxantona-3-carboxílico (6,07 g) 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 amoníaco de densidad 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. Una vez que se hubo completado la adición, se dejó en reposo la mezcla a 0°C durante 20 minutos, se vertió en agua, y la 3-ciano-7-etiltioxantona bruta se separó por filtración y se

25  
29.10.73.

secó, encontrándose para su p.f. un valor de 198 a 215°C. Una muestra recristalizada en ácido acético tenía un p.f. de 210 a 216°C.

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

5                                    3-Ciano-7-etiltioxantona (5,3 g), azida de sodio (1,55 g), y cloruro de amonio (1,26 g) en dimetilformamida se calentaron a 120°C durante 3 horas, se enfriaron, y se vertieron en ácido clorhídrico diluido. El precipitado sólido se separó por filtración y se re-  
10                                    cristalizó dos veces en ácido acético para dar 7-etil-3-(5-tetrazolil)tioxantona, p.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%.

15                                    Ejemplo 3 - Acido 7-terc.butiltioxantona-3-carboxílico

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

A partir de p-terc.butiltiofenol (8,30 g) y nitrotereftalonitrilo (8,65 g), se preparó ácido 2-(p-terc.butilfeniltio)tereftálico (5,23 g), p.f. 325  
20                                    a 326°C, de la misma manera que su análogo etílico.

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

B. Acido 7-terc.butiltioxantona-3-carboxílico

25                                    Se ciclizó ácido 2-(p-terc.butilfeniltio)tereftálico (5,23 g) por calentamiento con ácido sulfúrico  
29.10.73.

concentrado (50 ml) en el baño de vapor de agua durante 10 horas. La solución se enfrió y se diluyó con agua, y el producto precipitado se separó por filtración y se recristalizó en etanol, dando ácido 7-terc.butiltioxa-  
5 na-3-carboxílico, p.f. 252 a 257°C. Una muestra recristalizada en tolueno, seguido por una recristalización ulterior en ácido acético, tenía un p.f. de 259 a 261°C.

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

10 Ejemplo 4 - 7-terc.Butil-3-(5-tetrazolil)tioxantona

A. 7-terc.Butiltioxa-3-carboxamida

Se hirvió ácido 7-terc.butiltioxa-3-  
-carboxílico (2,0 g) a reflujo con cloruro de tionilo  
(20 ml) durante 30 minutos. Se separó por evaporación  
15 el cloruro de tionilo, y se disolvió el residuo en tolueno caliente (25 ml) y se separó de una pequeña cantidad de impureza alquitranosa por decantación. La evaporación dio el cloruro de ácido, el cual se trató con amoníaco de densidad 0,880 (50 ml), se calentó moderadamente en el baño de agua, se filtró y se lavó con  
20 agua para dar, después del secado, 7-terc.butiltioxa-3-carboxamida, p.f. 274 a 275°C.

B. 7-terc.Butil-3-cianotioxantona

Se disolvió 7-terc.butiltioxa-3-carboxamida (1,67 g) en dimetilformamida caliente (15 ml)  
25  
29.10.73.

y se enfrió a  $-60^{\circ}\text{C}$ . Se añadió cloruro de tionilo (3,0 ml) y se dejó que se calentase la mezcla a  $0^{\circ}\text{C}$  en un baño de hielo durante 20 minutos, se vertió sobre agua, y se separó por filtración, y se secó la 7-terc.butil-3-cianotioxantona, p.f.  $181$  a  $184^{\circ}\text{C}$ .

5

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

Una mezcla de 7-terc.butil-3-cianotioxantona-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  $125 - 130^{\circ}\text{C}$  durante 4 horas, se enfrió, y se vertió en ácido clorhídrico diluido. El producto precipitado de color amarillo se separó por filtración y se recristalizó en dimetilformamida para dar 7-terc.butil-3-(5-tetrazolil)tioxantona, p.f.  $277^{\circ}\text{C}$ , con descomposición.

10

15

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

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_8$  requiere C 64,27%; H 4,80%; N 16,66%.

Ejemplo 5 - Preparación del ácido 2-nitrotioxantona-6-carboxílico

20

A. Preparación de p-nitrotiofenoxitereftalodinitrilo

Se disolvió p-nitrotiofenol (1,55 g) en metanol que contenía una solución normal de metóxido de sodio en metanol (10 ml). Se filtró la solución para separar cualquier posible cantidad de disulfuro y se evaporó luego a sequedad a presión reducida. La sal de

25  
29.10.73.

sodio resultante, junto con el nitrotereftalodinitrilo (1,73 g), se disolvió en sulfóxido de dimetilo y la solución se calentó durante 3 horas a 100°C. La dilución con agua dio p-nitrotiofenoxitereftalodinitrilo, el cual formaba cristales que tenían un p.f. de 177-178°C en di-  
5 metilformamida-etanol.

B. Preparación del ácido p-nitrotiofenoxitereftálico

Se calentó a reflujo el dinitrilo con ácido sulfúrico al 60% peso/volumen (70 ml) y ácido acé-  
10 tico glacial (45 ml) durante 4 horas y se dejó que cris-  
talizase durante una noche. La filtración dio ácido  
p-nitrotiofenoxitereftálico, p.f. 312°C.

C. Preparación del ácido 2-nitrotioxantona-6-carboxílico

Se ciclizó el ácido tereftálico por trata-  
15 miento con cloruro de fosforilo (20 ml) a 135°C, sepa-  
rando subsiguientemente el disolvente a 100°C a presión  
reducida y calentando posteriormente con poli(ácido fos-  
fórico) a 135°C durante 20 horas. Después de hervir la  
masa resultante con agua y filtrar, se cristalizó el só-  
20 lido en sulfóxido de dimetilo-etanol para dar ácido  
2-nitrotioxantona-6-carboxílico en forma de un polvo  
cristalino amarillo, que sublimó sin fundir a 450°C. El  
sólido era soluble en soluciones diluidas de bicarbona-  
to de sodio, por calentamiento moderado.

25 Ejemplo 6 7-Cloro-3-(5-tetrazolil)tioxantona

29.10.73.

A. 2-(p-Clorofeniltio)-4-(5-tetrazolil)benzoni-trilo

Se calentaron juntos en un baño de vapor de agua, durante 16 horas, p-clorofeniltiotereftaloni-trilo (3,28 g), azida de sodio (0,78 g), cloruro de am-  
5 nio (0,65 g) y dimetilformamida (30 ml). Se enfrió la mezcla y se vertió en ácido clorhídrico diluido. El aceite que precipitó y solidificó lentamente se disolvió en solución de bicarbonato de sodio y la solución se extrajo con cloroformo para eliminar el material de  
10 partida inalterado. La acidificación de la solución acuosa precipitó 2-(p-clorofeniltio)-4-(5-tetrazolil)benzoni-trilo, que se descompone a 222°C.

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

Se disolvió 2-(p-clorofeniltio)-4-(5-te-  
15 trazolil)benzoni-trilo (3,24 g) en solución 0,5N de hidróxido de sodio (150 ml), y se hirvió a reflujo durante 16 horas. La solución caliente se acidificó con ácido clorhídrico y el ácido 2-(p-clorofeniltio)-4-(5-te-  
trazolil)benzoico precipitado se separó por filtración,  
20 se lavó con agua y se secó, encontrándose que se descompone a 245°C.

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

Se calentó el ácido 2-(p-clorofeniltio)-  
-4-(5-tetrazolil)benzoico (3,41 g) con poli(ácido fosfó-  
25 rico) (70 g) en un baño de vapor de agua durante 1 hora.  
29.10.73.

La mezcla de reacción se descompuso por calentamiento con agua, y el producto se separó por filtración, se lavó con agua, se recristalizó en dimetilformamida, y se secó a 156°C a vacío, dando 7-cloro-5-(5-tetrazolil)tiogantona, que se descompone sin fusión.

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%.

#### Ejemplo 7 - Acido 7-metoxitioxantona-3-carboxílico

##### A. p-Metoxifeniltiotereftalonitrilo

Se disolvió sodio (4,66 g) en metanol (120 ml), y se añadió p-metoxitiofenol (28,3 g, preparado por el método utilizado para el p-etiltiofenol). Se evaporó la solución hasta sequedad y se disolvió el residuo en sulfóxido de dimetilo (200 ml). Se añadió nitrotereftalonitrilo (34,9 g), y la solución resultante se calentó en un baño de vapor de agua durante 1 hora. Por dilución con agua de la solución enfriada, se separó por cristalización p-metoxifeniltiotereftalonitrilo, que se separó por filtración y se secó. Una muestra recristalizada en etanol tenía un p.f. de 126°C-127°C.

##### B. Acido p-metoxifeniltiotereftálico

p-Metoxifeniltiotereftalonitrilo (1,60 g), hidróxido de sodio (0,91 g) y agua (30 ml), se hirvieron juntos a reflujo durante 8 horas. Se separó de la mezcla de reacción por filtración un residuo sólido, y el

29.10.73.

filtrado se acidificó con ácido clorhídrico. El ácido p-metoxifeniltiotereftálico se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Una muestra recristalizada en ácido acético tenía un p.f. de 526°C.

5                    C. Acido 7-metoxitioxantona-3-carboxílico

Se calentó ácido p-metoxifeniltiotereftálico (13,4 g) con poli(ácido fosfórico) (260 g) a 120°C durante 2 horas, y luego a 140°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se descompuso por calentamiento con agua, y el producto sólido se separó por filtración y se lavó bien con agua. La recristalización en ácido acético dio ácido 7-metoxitioxantona-3-carboxílico impuro, de p.f. > 360°C.

10                   Ejemplo 8 - Preparación del ácido 7-metiltioxantona-3-  
15                   -carboxílico

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

A una solución de metóxido de sodio (obtenida a partir de sodio (2,18 g)) en metanol (50 ml), se añadió p-toluentiol (11,8 g). Se evaporó la solución hasta sequedad y la sal de sodio residual se disolvió en sulfóxido de dimetilo seco (150 ml). Se añadió nitrotareftalonitrilo (15,56 g) y la solución oscura resultante se calentó en un baño de vapor de agua durante 30 minutos, después de lo cual se vertió sobre agua. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó con agua

25  
29.10.73.

y se secó a la temperatura ambiente a vacío, p.f. 155°C.

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

Se disolvió el dinitrilo (14,5 g) en etanol (100 ml) y se añadió hidróxido de sodio (9,5 g) en agua (100 ml). Se hirvió la mezcla a reflujo durante 30 minutos, se separó por destilación el etanol, y la solución residual se filtró y se hirvió durante 7,5 horas más. Se vertió luego sobre un exceso de ácido clorhídrico e hielo, y el ácido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó a 100°C, p.f. 326°C (con descomposición).

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

Se agitó y se calentó ácido 2-(p-toliltio)tereftálico (13,5 g) con poli(ácido fosfórico) (330 g) a 100°C durante 3 horas. La mezcla se descompuso con agua, y el ácido de color ocre se separó por filtración y se recristalizó en ácido acético, p.f. 321-323°C.

#### Ejemplo 9 - 7-Metoxi-3-(5-tetrazolil)tioxantona

Se hirvió ácido 7-metoxitioxantona-3-carboxílico (6,0 g) con cloruro de tionilo (40 ml) y dimetilformamida (1 gota) durante 1 hora, se filtró y se evaporó. El cloruro de ácido residual se recristalizó en tolueno y se trató con amoníaco de densidad 0,880 (40 ml) hirviendo suavemente durante 40 minutos. La amida (p.f. 299 a 301°C) se separó por filtración, se secó, se di-

25  
29.10.73.

solvió en dimetilformamida caliente (50 ml) y se enfrió a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Se añadió cloruro de tionilo (5,0 ml) con agitación, y se mantuvo la temperatura a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Se vertió la solución sobre hielo y se separó por filtración el nitrilo (p.f.  $251-255^{\circ}\text{C}$ ), que se secó después.

El nitrilo, azida de sodio (0,38 g), cloruro de amonio (0,31 g) y dimetilformamida (20 ml) se calentaron juntos a  $130^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas, se enfriaron y se diluyeron con solución de hidróxido de sodio. La solución se filtró y se acidificó con ácido clorhídrico. El producto se separó por filtración y se recristalizó en ácido acético, para dar 7-metoxi-3-(5-tetrazolil)tio xantona, p.f.  $> 350^{\circ}\text{C}$ .

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

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  requiere C, 58,06%; H, 3,25%; N, 18,06%.

Ejemplo 10 - Acido 7-nitrotioxantona-3-carboxílico

Se calentó 4-nitrotiofenóxido de sodio (obtenido a partir de 1,55 g de 4-nitrotiofenol) con 2,5-dicianonitrobenceno (1,73 g) en sulfóxido de dimetilo (30 ml) a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Después de dejar en reposo durante una noche, se diluyó la solución con agua y carbonato de sodio diluido, y el precipitado de 2,5-diciano-4'-nitrodifenilsulfuro (2,65 g) se recogió por filtración. Este compuesto tenía un p.f. de  $181^{\circ}\text{C}$ ,

29.10.73.

una vez recristalizado. Para hidrolizar el dinitrilo, se calentó a reflujo con una mezcla de ácido sulfúrico al 60% peso/peso (70 ml) y ácido acético glacial (45 ml) durante 3,5 horas, y se separó por filtración el ácido p-nitrotiofenoxitereftálico resultante. Se ciclizó éste por calentamiento con un exceso de oxiclорuro de fósforo durante 24 horas, separando el disolvente a presión reducida, y calentando de nuevo durante 21 horas a 135°C con un exceso de poli(ácido fosfórico). Por adición a agua templada se precipitó ácido 2-nitrotioxantona-6-carboxílico; en una mezcla de dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y etanol, el ácido formó cristales que sublimaban pero no fundían a 410°C.

Ejemplo 11 - Acido tioxantona-2,5-dicarboxílico

Se calentó 4-cianotiofenóxido de sodio (obtenido a partir de 2,7 g de 4-cianotiofenol) con 2,6-dicianonitrobenceno (3,5 g) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) a 110°C durante una noche. Por dilución con agua, se obtuvo 2,4',6-tricianodifenilsulfuro, p.f. 172-173°C. Se hidrolizó éste calentándolo a reflujo durante 5 horas en ácido sulfúrico al 60% (40 ml) y ácido acético glacial (25 ml); se formó un precipitado sólido constituido por ácido difenilsulfuro-2,4',6-tricarboxílico. Se ciclizó éste en ácido sulfúrico concentrado a 90-100°C; después de 4 horas de calentamiento, la solución.

5 ción se vertió sobre hielo. El ácido tioxantona-2,5-dicarboxílico resultante, por cristalización en dimetilformamida-etanol, formó cristales cuyo p.f. se alcanzaba aproximadamente a 400°C, que contenían un cuarto de molécula de dimetilformamida de solvatación.

Ejemplo 12 - Acido tioxantona-1-carboxílico

10 Se calentó a 100°C tiofenóxido de sodio (obtenido a partir de 3,3 g de tiofenol) en sulfóxido de dimetilo (30 ml) con 2,3-dicianonitrobenceno (5,2 g) durante 4,5 horas. Por dilución con agua, se obtuvo 3-tiofenoxiftalodinitrilo, p.f. 116-117°C. Se calentó éste a reflujo con ácido sulfúrico al 60% (105 ml) y ácido acético (66 ml) durante 5,5 horas para dar el ácido ftálico correspondiente, el cual se ciclisó luego  
15 por calentamiento con un exceso de poli(ácido fosfórico) durante 72 horas a 135-145°C. La adición a agua templada dio un precipitado de ácido tioxantona-1-carboxílico que produjo cristales, de p.f. 264-265°C en una mezcla de dimetilformamida y etanol acuoso.

20 Ejemplo 13 - 7-Metil-3-(5-tetrazolil)tioxantona

A. Acido 4-(5-tetrazolil)-2-(p-toliltio)benzoico

25 2-(p-toliltio)tereftalonitrilo (20,0 g), azida de sodio (5,20 g), cloruro de amonio (4,28 g) y dimetilformamida (100 ml) se calentaron juntos a 125°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se vertió sobre

29.10.73.

hielo y ácido clorhídrico. El aceite precipitado solidi-  
ficó, y se separó por filtración, reprecipitándose de  
nuevo en solución de hidróxido de sodio, después de la  
separación de algo de material insoluble en álcali por  
5 filtración, dando 4-(5-tetrazolil)-2-(p-toliltio)benzo  
nitrilo bruto, p.f. 215 a 217°C. El nitrilo se hidrolizó  
por ebullición con una mezcla de ácido sulfúrico  
acuoso al 60% (200 ml) y ácido acético (200 ml) durante  
8 horas. Al enfriar, cristalizó el ácido 4-(5-tetrazo-  
10 lil)-2-(p-toliltio)benzoico y se separó por filtración,  
se lavó con agua y se secó, p.f. 245° - 247°C, con des-  
composición.

B. 7-Metil-3-(5-tetrazolil)tioxantona

Se calentó ácido 4-(5-tetrazolil)-2-(p-to-  
15 liltio)benzoico (2,0 g) con poli(ácido fosfórico) (44  
g) durante 1,5 horas. El jarabe anaranjado brillante se  
enfrió y se descompuso con agua, y el precipitado sólido  
se separó por filtración, se lavó con agua y cristali-  
zó en dimetilformamida, secándose a 156°/20 mm Hg, pa-  
20 ra dar 7-metil-3-(5-tetrazolil)tioxantona, p.f. 360°C.

Encontrado: C, 61,10%; H, 3,49%; N, 19,02%.

$C_{15}H_{10}N_4O_8$  requiere C, 61,24%; H, 3,42%; N, 19,04%.

Ejemplo 14 - 4-(5-Tetrazolil)tioxantona

A. Tioxantona-4-carboxamida

25  
29.10.73.

Se hirvió ácido tioxantona-4-carboxílico

(5,0 g) a reflujo con cloruro de tionilo (40 ml) que contenía dimetilformamida (2 gotas) durante 4 horas. Se evaporó la solución, se trató con amoníaco de densidad 0,880 (50 ml) y se calentó en un baño de vapor de agua durante 15 minutos. Se separó por filtración la tioxantona-4-carboxamida sólida, se recristalizó en ácido acético y se secó, p.f. 288 - 290°C. La dilución de las aguas de recristalización con agua dio una segunda cosecha, p.f. 284°C.

10 B. 4-Cianotioxantona

Se disolvió tioxantona-4-carboxamida (2,80 g) en dimetilformamida caliente (50 ml) y se enfrió a -70°C. Se añadió cloruro de tionilo (6,0 ml) y se mantuvo la solución en un baño de hielo durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en agua fría y la 4-cianotioxantona precipitada se separó por filtración, se lavó con agua y se secó, p.f. 237 - 239°C.

15 C. 4-(5-Tetrazolil)tioxantona

4-Cianotioxantona (2,37 g), azida de sodio (0,78 g), cloruro de amonio (0,64 g) y sulfóxido de dimetilo se calentaron juntos a 125°C - 130°C durante 6,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en ácido clorhídrico. El producto precipitado se separó por filtración, se trató con solución moderadamente caliente de bicarbonato de sodio acuoso al 1% (100 ml),

25  
29.10.75.

se filtró, y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico diluido. La 4-(5-tetrazolil)tioxantona precipitada se separó por filtración y se secó, p.f. 260°C con descomposición. Una muestra recristalizada en ácido acético tenía también un p.f. de 260°C.

Encontrado: C, 59,48%; H, 3,14%; N, 19,48%.

$C_{14}H_8N_4OS$  requiere C, 60,00%; H, 2,88%; N, 19,99%.

Ejemplo 15 - Acido tioxantona-2,6-dicarboxílico

Se repitió el método del Ejemplo 11 utilizando 2,5-dicianonitrobenceno para dar 2,4',5-tricianodifenilsulfuro, p.f. 185-186°C. Se llevaron a cabo hidrólisis y ciclización por un procedimiento similar y se obtuvo ácido tioxantona-2,6-dicarboxílico que, después de cristalización en dimetilformamida-etanol, tenía un p.f. de aproximadamente 465°C (con sublimación).

Ejemplo 16 - Acido tioxantona-2,7-dicarboxílico

Se repitió el método del Ejemplo 11 utilizando 2,4-dicianonitrobenceno para dar 2,4,4'-tricianofenilsulfuro, p.f. 217-218°C. Se llevaron a cabo hidrólisis y ciclización por un procedimiento similar para dar ácido tioxantona-2,7-dicarboxílico, el cual formó cristales en una mezcla de sulfóxido de dimetilo y dimetilformamida. Los cristales no fundieron hasta 450°C, sino que tuvo lugar sublimación.

Ejemplo 17 - Preparación de ácido tioxantona-3-carboxí-

25  
29.10.73.

lico

A. Preparación de Nitrotereftalamida

Una mezcla de ácido nitrotereftálico (50 g), cloruro de tionilo (250 ml), y dimetilformamida (5 gotas) se hirvió a reflujo durante 2 horas. Se separó el cloruro de tionilo en el evaporador rotatorio, y se añadió el cloruro de ácido residual, gota a gota; a amoníaco acuoso agitado (500 ml) (densidad 0,880) con enfriamiento de la mezcla de reacción en un baño de hielo. Se agitó la mezcla durante 30 minutos, y la mezcla se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó a 110°C, p.f. 275-276°.

B. Preparación de Nitrotereftalonitrilo

A una solución de cloruro de tionilo (25 ml) en dimetilformamida (175 ml) se añadió nitrotereftalamida (22,2 g) en pequeñas porciones, manteniendo la mezcla de reacción a 0°C en todo momento. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora, y luego se vertió sobre hielo. Se separó por filtración el nitrilo, se lavó con agua, y se secó a 110°C, p.f. 124-126°.

C. Preparación de Feniltiotereftalonitrilo

A una solución de metóxido de sodio preparada por disolución de sodio (1,76 g) en metanol anhidro (40 ml) se añadió tiofenol redestilado (6,92 g), y el me  
25  
29.10.73.

tanol se separó en el evaporador rotativo. Se añadió sulfóxido de dimetilo (50 ml), y se agregó a la solución resultante nitrotereftalonitrilo (10,38 g). La solución de color pardo oscuro se calentó en un baño de vapor de agua durante 2 horas, y luego se vertió sobre hielo. El producto precipitado se separó por filtración y se secó a vacío a la temperatura ambiente, p.f. 106°C. La recristalización en etanol dio el producto puro, p.f. 111°C.

10 D. Preparación de ácido feniltiotereftálico

Una mezcla de feniltiotereftalonitrilo (6,73 g), hidróxido de sodio (4,20 g), agua (15 ml) y etanol (100 ml) se hirvió a reflujo. Cuando comenzó el desprendimiento de amoníaco, comenzaron a precipitar sales de sodio y se añadió agua a la mezcla de reacción para mantener las sales en solución. Al cabo de 2 horas se dejó que destilase el etanol a medida que se añadió más agua (hasta 150 ml), se filtró la solución y se vertió sobre una mezcla de hielo y un exceso de ácido clorhídrico. El producto precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó a 110°C, p.f. 328-331°C (con sublimación).

20 E. Preparación de ácido tioxantona-3-carboxílico

25 Se calentó ácido feniltiotereftálico (7,10 g) con poli(ácido fosfórico) (50 g) a 210-215°C  
29.10.73.

5 durante 2 horas con agitación ocasional. La mezcla de color oscuro se vertió en agua y se calentó a la temperatura del punto de ebullición, y el producto verdoso se filtró, se lavó con agua, y se recristalizó en dimetilformamida acuosa, p.f. 303-305°C. Una recristalización ulterior en ácido acético dio un p.f. de 314-315°C, y una segunda cosecha obtenida por dilución con agua de las aguas de ácido acético evaporadas a la mitad de su volumen, dio un p.f. de 313-314°C. Encontrado: C, 65,59%; H, 3,25%.  $C_{14}H_8O_3S$  requiere C, 65,63%; H, 3,15%.

10 Ejemplo 18 - Preparación de 3-(5-tetrazolil)tioxantona

A. Preparación de tioxantona-3-carboxamida

15 Se calentó a reflujo ácido tioxantona-3-carboxílico del Ejemplo 17 (3,00 g) con cloruro de tionilo (20 ml) durante 45 minutos. El exceso de cloruro de tionilo se separó por evaporación, y el cloruro de ácido residual se disolvió en cloruro de metileno (70 ml) y se añadió a solución de amoníaco acuoso (densidad 0,880) (70 ml). La amida precipitada se separó por filtración y se secó a 110°C, p.f. 287-291°C.

20

B. 3-Cianotioxantona

25 Se disolvió tioxantona-3-carboxamida (3,09 g) en dimetilformamida caliente (50 ml) y se enfrió a -30°C, después de lo cual se separó el material de partida sólido. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo

10.12.75

(7,5 ml) durante 10 minutos a la mezcla agitada a una temperatura comprendida entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $-30^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla se agitó después en un baño de hielo durante 2 horas, en cuyo transcurso se elevó la temperatura a  $5^{\circ}\text{C}$ .  
5 Quedó algo de sólido residual. La mezcla se vertió sobre agua helada, y el producto amarillo verdoso se separó por filtración y se secó a  $110^{\circ}\text{C}$ , p.f.  $255-256^{\circ}\text{C}$  (con reblandecimiento a  $251^{\circ}$ ).

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

10 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) se calentó en un baño de vapor durante 5 horas. El nitrilo se disolvió al cabo de 2 horas, formándose al mismo tiempo un precipitado del  
15 producto. Al enfriar, cristalizó una gran cantidad de sólido. La mezcla de reacción se vertió en un exceso de ácido clorhídrico diluido, y el precipitado amarillo se separó por filtración y se lavó con agua. Se disolvió en hidróxido de sodio diluido, se filtró, y se reprecipitó con ácido clorhídrico diluido. El producto se  
20 separó por filtración y se secó a  $110^{\circ}\text{C}$ , después de lo cual se recrystalizó en dimetilformamida y se secó a  $154^{\circ}\text{C}/15$  mm Hg, encontrándose que se descomponía a  $290^{\circ}\text{C}$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5$  requiere C, 60,00%; H, 2,88%; N, 19,99%.  
25 Encontrado: C, 60,13%; H, 2,98%; N, 20,25%.

29.10.73.

Ejemplo 19 - Preparación de 3-(5-tetrazolil)tioxantona

A. Preparación de 2-feniltio-4-(5-tetrazolil)benzoni-  
trilo

Feniltiotereftalonitrilo del Ejemplo 17 (C)  
5 (2,36 g), azida de sodio (0,65 g) y cloruro de amonio  
(0,54 g) se calentaron en dimetilformamida (25 ml) en  
un baño de vapor de agua durante 16 horas. Se formó un  
depósito insoluble de cloruro de sodio. La mezcla de  
reacción se vertió en ácido clorhídrico (50 ml, 0,6N).  
10 Cuando el precipitado aceitoso hubo cristalizado se  
separó por filtración, se recristalizó en ácido acético,  
y se secó a vacío sobre lentejas de hidróxido de pota-  
sio, p.f. 187°C. Encontrado: C 59,90% H 3,30%; N  
25,36%.  $C_{14}H_9N_5S$  requiere C 60,22%; H 3,22%; N 25,09%.

15 B. Preparación de ácido 2-feniltio-4-(5-tetrazolil)ben-  
zoico

Se disolvió 2-feniltio-4-(5-tetrazolil)ben-  
zonitrilo (1,89 g) en solución de hidróxido de sodio  
0,5 N (100 ml) y se hirvió durante 9,5 horas. La solu-  
20 ción se vertió sobre una mezcla de hielo y ácido clor-  
hídrico en exceso, y el producto precipitado se separó  
por filtración y se recristalizó en ácido acético, p.f.  
239-240°C.  $C_{14}H_{10}N_4O_2S$  requiere C 56,39%; H 3,38%;  
N 18,78%.

25 Encontrado: C 55,91% H 3,52%; N 18,70%.

10.12.75

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

Se agitó ácido 2-feniltio-4-(5-tetrazolil)benzoico (0,50 g) con poli(ácido fosfórico) (10 g) a 100°C durante 1 hora. La mezcla de color anaranjado se descompuso con agua, y el sólido amarillo resultante se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó a 110°C, p.f. 285-287° (desc.). El producto se recristalizó en dimetilformamida y se secó a 154°/15 mm Hg, encontrándose que se descomponía a 290-292°.

10 Ejemplo 20 - Preparación de ácido 7-clorotioxantona-3-carboxílico

A. Preparación de ácido p-clorofeniltiotereftálico

p-Clorofeniltiotereftalonitrilo (8,0 g), hidróxido de sodio (4,55 g) y agua (150 ml) se hirvieron juntos a reflujo durante 16 horas. Por filtración se separó un residuo insoluble de diamida p-clorofeniltiotereftálica, p.f. 308-310°C. La acidificación del filtrado con ácido clorhídrico produjo ácido p-clorofeniltiotereftálico, p.f. 346-347°C. Una muestra recristalizada en ácido acético fundió a 353-354°C.

20 B. Preparación de ácido 7-clorotioxantona-3-carboxílico

Se calentó ácido p-clorofeniltiotereftálico (9,10 g) con ácido sulfúrico (125 ml) a 110°C durante 2 horas. Se vertió la mezcla en agua, y el producto amarillo se separó por filtración, se lavó con agua y

25  
29.10.73.

se secó, obteniéndose ácido 7-clorotioxantona-3-carboxílico. Una muestra recristalizada en dimetilformamida fundió con sublimación a 365°C.

Encontrado: C, 58,14%; H, 2,56%.

5  $C_{14}H_7ClO_3S$  requiere C, 57,84%; H, 2,43%.

Ejemplo A - Cápsulas de polvo para inhalación

Sal de sodio de 3-(5-Tetrazolil)-7-etiltio	
xantona (polvo de 0,5 a 7,0 $\mu$ m)	4 mg
Lactosa (polvo de 30 a 90 $\mu$ m)	46,0 mg

10 Se mezclaron los polvos hasta que se obtuvo una mezcla homogénea y se llenaron con ellos cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado, a razón de 50 mg de mezcla por cápsula.

Ejemplo B - Solución para inyección

15 Sal de sodio de 3-(5-tetrazolil)-7-etiltio	
xantona	50 mg
Agua para inyecciones (F.B)	hasta 5,0 ml

20 La sal de sodio se disolvió en el 95% del agua y luego se llevó a volumen y se esterilizó por filtración. La solución resultante se distribuyó en ampollas en condiciones asépticas.

29.10.73.

Ejemplo C - Aerosol para Inhalación

	3-(5-Tetrazolil)-7-etiltioxantona (polvo de 0,5 a 7,0 $\mu\text{m}$ )	200 mg
	Trioleato de sorbitán	100 mg
5	Sodio-sacarina (polvo de 0,5 a 7,0 $\mu\text{m}$ )	5 mg
	Mentol	2 mg
	Triclorofluorometano	4,5 g
	Diclorodifluorometano	hasta 10,0 ml

10 El trioleato de sorbitán y el mentol se disolvieron en el triclorofluorometano. La sodio-sacarina y el derivado de tetrazolilo se dispersaron en la mezcla, la cual se transfirió después a un bote adecuado para aerosoles y se inyectó el diclorofluorometano a través del sistema de válvula. Esta composición proporciona 2 mg de ácido en cada dosis de 100  $\mu\text{l}$ .

15

Ejemplo D - Supositorios

	3-(5-Tetrazolil)-7-metiltioxantona	250 mg
	Base para supositorios	1,8 g

20 El derivado de tetrazolilo en forma de polvo fino se dispersó en una pequeña cantidad de la base para supositorios fundida a 50°C. La dispersión se incorporó a la masa principal de la base a la misma temperatura, se dejó enfriar a 42-45°C y se vertió en moldes adecuados para supositorios de 2 g, dejándose luego endurecer a 15-20°C. Las bases para supositorios fueron

25

29.10.73.

Massa Esterinum C y Composición Witten H para Supositorios.

Ejemplo E - Cápsula

	3-(5-Tetrazolil)-7-metiltioxantona	250 mg
5	Lactosa	100 mg
	Almidón de maíz	100 mg
	Estearato de magnesio	10 mg

Se mezclaron todos los ingredientes hasta que la mezcla fue homogénea, y se introdujeron 460 mg de la mezcla resultante en cada cápsula de gelatina dura.

Ejemplo F - Tableta

	3-(5-Tetrazolil)-7-metiltioxantona	500 mg
	Almidón de maíz	100 mg
15	Celulosa microcristalina	75 mg
	Estearato de magnesio	10 mg

Granulado con poli(vinilpirrolidona) al 10% peso/volumen en etanol acuoso al 50% peso/volumen.

El derivado de tetrazolilo, el almidón de maíz y la celulosa microcristalina se mezclaron juntos, y se granularon con la poli(vinilpirrolidona) alcohólica. Los gránulos resultantes se secaron, y se comprimieron para producir tabletas, cada una de las cuales tenía un peso de aproximadamente 690 mg.

24  
29.10.73.

Ejemplo G - Loción para uso tópico

	Sal de sodio de 3-(5-tetrazolil)-7-metil	
	tioxantona	0,5 g
	Monolaurato de sorbitán	0,6 g
5	Polisorbato 20	0,6 g
	Alcohol cetoestearílico	1,2 g
	Glicerina	6,0 g
	Hidroxibenzoato de metilo	0,2 g
	Agua purificada F.B	hasta 100,0 ml

10 El hidroxibenzoato de metilo y la glicerina se disolvieron en 70 ml del agua a 75°C. El monolaurato de sorbitán, el Polisorbato 20 y el alcohol cetoestearílico se fundieron juntos a 75°C y se añadieron a la solución acuosa. La emulsión resultante se homogeneizó, se dejó enfriar con agitación continua y se añadió la sal de sodio como una solución en el resto del

15 agua. Se agitó el todo hasta que se logró la homogeneidad.

Ejemplo H - Gotas Nasales

20	3-(5-Tetrazolil)-7-metiltioxantona	2,0 g
	Clorbutol	0,5 g
	Agua purificada F.B	hasta 100,0 ml

Se disolvieron los ingredientes en 95 ml de agua purificada a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se llevó a 100 ml con agua purificada y se

25  
29.10.73.

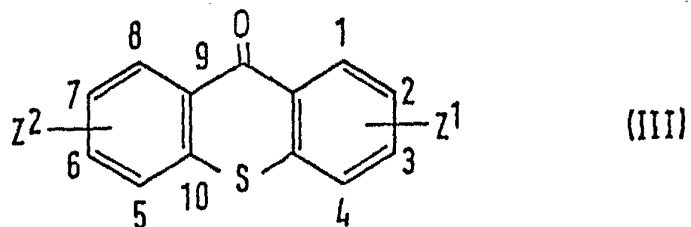
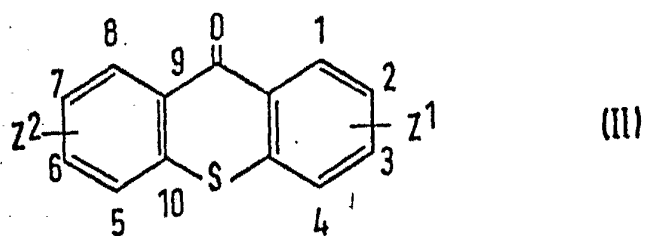
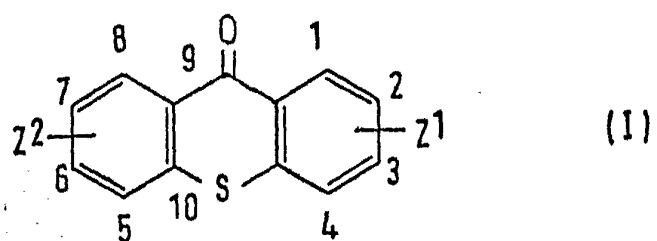
clarificó por filtración.

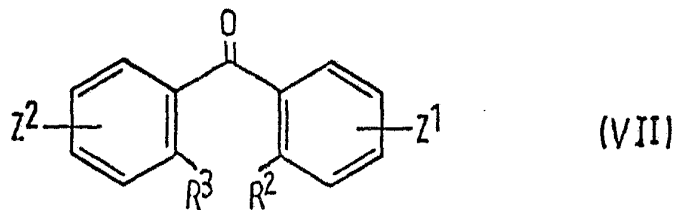
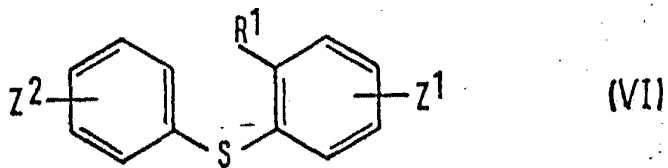
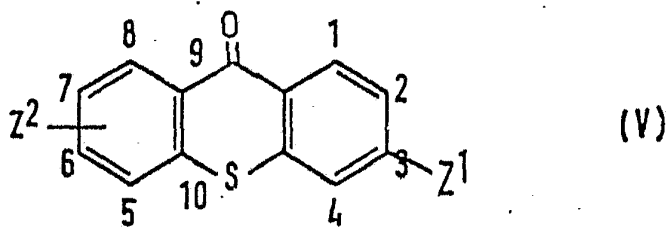
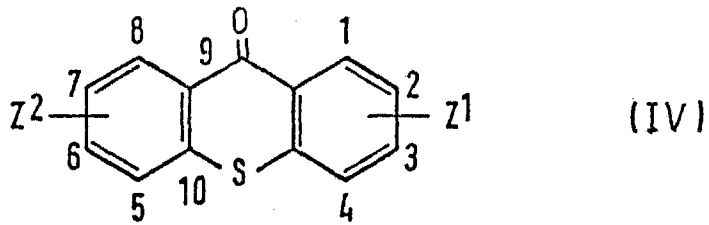
Ejemplo I - Gotas Oftálmicas

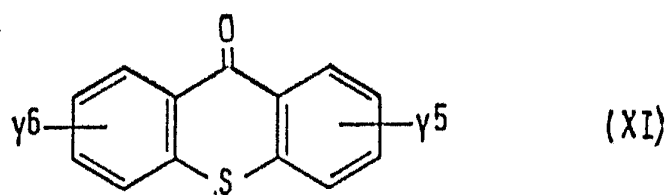
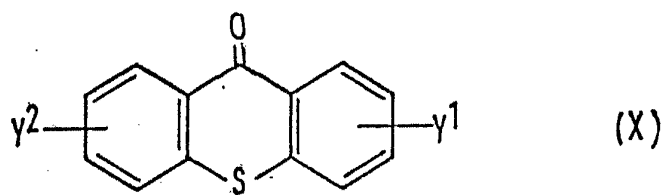
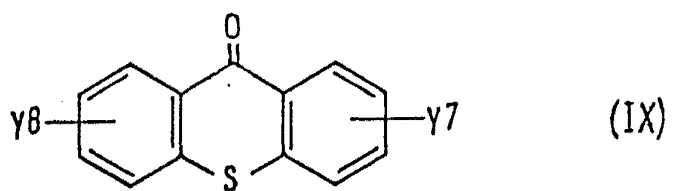
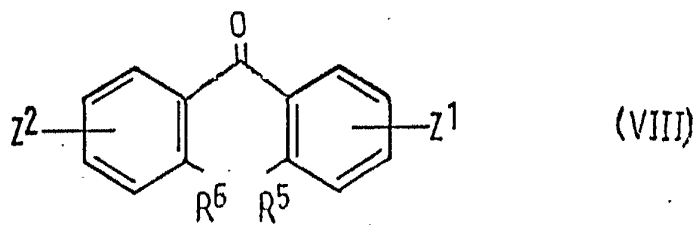
	Sal de sodio de 3-(5-tetrazolil)-7-metil	
	tioxantona	2,0 g
5	Hidroxibenzoato de metilo	0,10 g
	Hidroxibenzoato de propilo	0,04 g
	Agua purificada F.B	hasta 100,00 ml

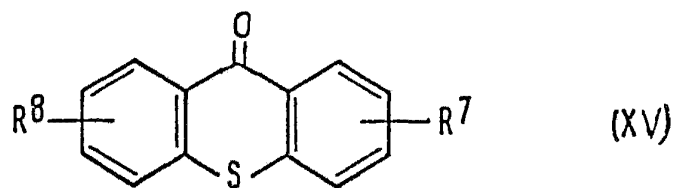
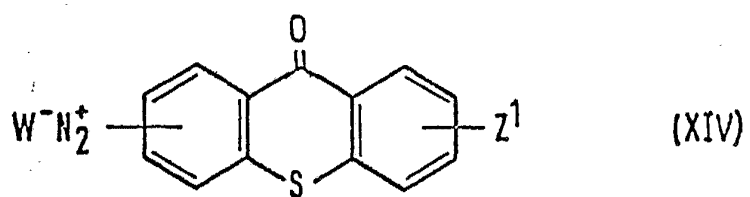
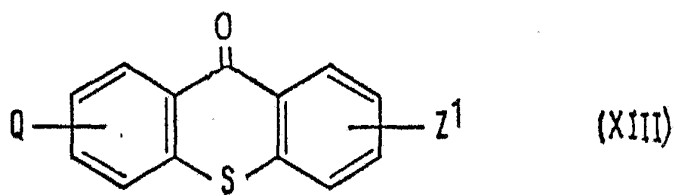
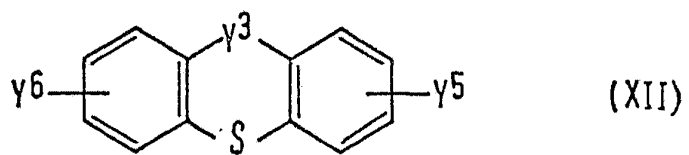
Los hidroxibenzoatos de metilo y propilo se disolvieron en 70 ml de agua purificada a 75°C y la solución resultante se dejó enfriar a continuación. Se añadió seguidamente la sal de sodio, y la solución se llevó a 100 ml con agua purificada. Se esterilizó la solución por filtración a través de un filtro de membrana de tamaño de poro 0,22  $\mu$ m y se envasó asepticamente en recipientes estériles adecuados.

29-10-73.









5 La presente solicitud, que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña, el 6 de Septiembre de 1972, bajo el Nº 41433/72 y 12 de Julio de 1973, bajo el Nº 33410/73, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

### REIVINDICACIONES

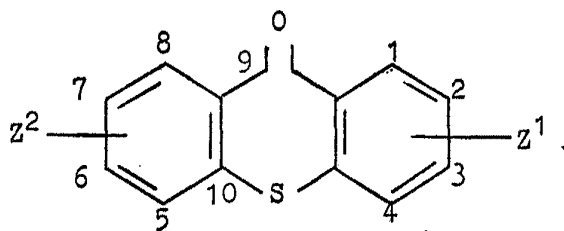
10.

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

15

1ª.- Un método para preparar compuestos tricíclicos sustituidos con tetrazolilo que responden a la fórmula I

20



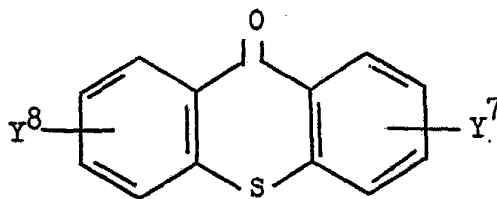
(I)

25

10.12.75

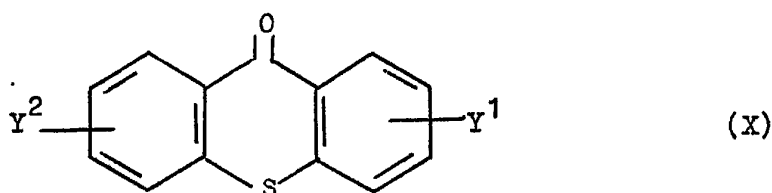
en donde  $Z^1$  es un sustituyente que se encuentra en la posición 1-, 2-, 3-, ó 4- y es 5-tetrazolilo, 5-(1-alcohol)tetrazolilo, ó 5-(2-alcohol)tetrazolilo en el cual los grupos alcoholo tienen de 1 a 6 átomos de carbono y están sustituidos opcionalmente cada uno de ellos por un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido; y  $Z^2$  es hidrógeno o un sustituyente en la posición 5-, 6-, 7- u 8- seleccionado de entre los valores del grupo  $Z^1$  como se ha definido antes o es carboxilo, alcoholisulfonilo, alcoholisulfonilo, tioalcoholo, amino, acilamino, nitro, ciano, halógeno, preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcoholo o alcoxi en el que el resto "alcoholo" de cada uno de los grupos acilo, alcoholo, alcoxi, tioalcoholo, acilamino, alcoholisulfonilo y alcoholisulfonilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono; una sal del mismo; o, cuando  $Z^2$  es un grupo carboxilo, un éster o una amida del mismo, excepto el ácido tioxantona-2-carboxílico y su amida; y el ácido tioxantona-4-carboxílico, sus ésteres metílico y etílico, su amida y su N,N-dietilamida, caracterizado porque:

a) cuando uno o ambos de  $Z^1$  y  $Z^2$  es un grupo tetrazolilo o un grupo (1-alcohol)tetrazolilo se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IX)

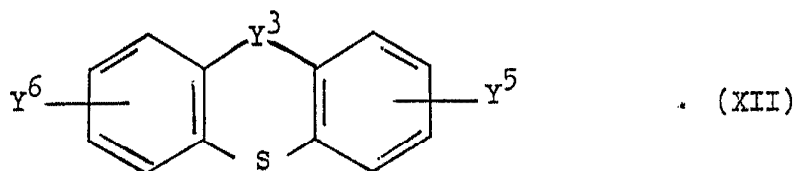


(IX)

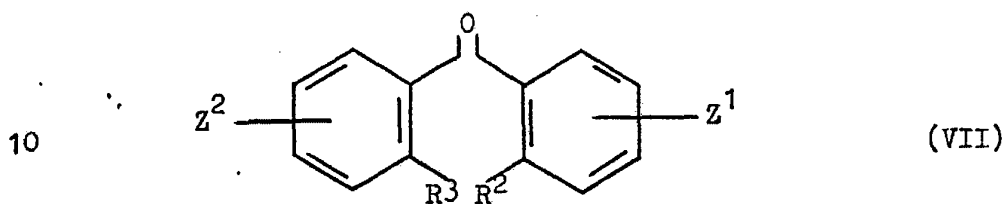
en donde  $Y^7$  es un grupo  $Z^1$  como se ha definido anterior-  
 mente en esta memoria o un precursor de grupo tetrazoli-  
 lo e  $Y^8$  es un grupo  $Z^2$  como se ha definido anteriormente  
 o un precursor de grupo tetrazolilo, con la condición  
 5 de que al menos uno de  $Y^7$  e  $Y^8$  sea un precursor de gru-  
 po tetrazolilo, con ácido hidrazoico o una sal del mis-  
 mo, o con ácido nitroso, según sea apropiado: b) cuando  
 $Z^2$  es carboxilo, se hidroliza un compuesto de fórmula X



15 en donde  $Y^1$  es un grupo  $Z^1$  como se ha definido antes; e  
 $Y^2$  es un precursor de grupo carboxilo; con un álcali  
 acuoso apropiado con un ácido mineral acuoso apropiado,  
 opcionalmente en presencia de un ácido orgánico; c) se  
 20 oxida con un agente oxidante apropiado un compuesto de  
 fórmula XII

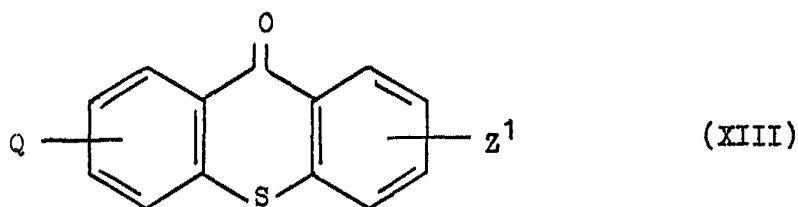


5 en donde  $Y^5$  es un grupo  $Z^1$  como se ha definido anterior-  
 mente en la fórmula I;  $Y^3$  es carbonilo o metileno; e  
 $Y^6$  es un grupo acilo o un grupo  $Z^2$  como se ha definido  
 anteriormente en la fórmula I, con la condición de que  
 cuando  $Y^6$  es igual que  $Z^2$  entonces  $Y^3$  es metileno; d)  
 se ciclisa un compuesto de fórmula VII

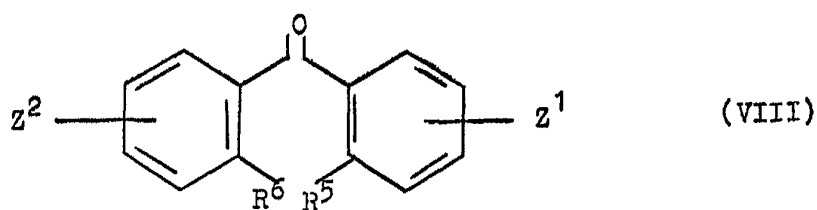


15 en donde  $Z^1$  y  $Z^2$  tienen cada uno de ellos el mismo sig-  
 nificado que anteriormente en la fórmula I; uno de en-  
 tre  $R^2$  y  $R^3$  es un grupo mercapto o un precursor del mis-  
 mo, y el otro es un grupo eliminable; e) cuando  $Z^2$  es  
 un grupo alcohilsulfonilo, un grupo alcohilsulfinilo,  
 un grupo tioalcohilo, un grupo amino, un grupo acilami-  
 20 no, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halóge-  
 no, o un grupo alcoxi tal como se ha definido antes, se  
 introduce dicho grupo alcohilsulfonilo, grupo alcohil-  
 sulfinilo, grupo tioalcohilo, grupo amino, grupo acila-  
 mino, grupo nitro, grupo ciano, átomo de halógeno, o gru-  
 25 po alcoxi en un compuesto apropiado de fórmula XIII

10.12.75

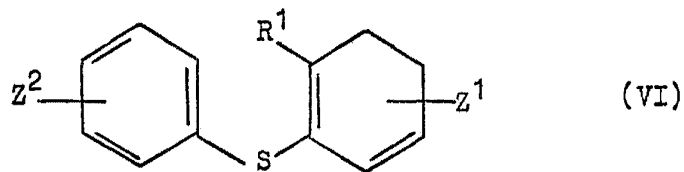


10 en donde  $Z^1$  y  $Z^2$  tienen el mismo significado que anteriormente en la fórmula I y Q es hidrógeno, un grupo eliminable, o un precursor, por métodos conocidos; f) se hace reaccionar un compuesto de fórmula VIII



20 en donde  $Z^1$  y  $Z^2$  tienen el mismo significado que anteriormente en la fórmula I y  $R^5$  y  $R^6$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un grupo eliminable, con un sulfuro inorgánico; g) se cicliza un compuesto de fórmula VI

25  
10.12.75



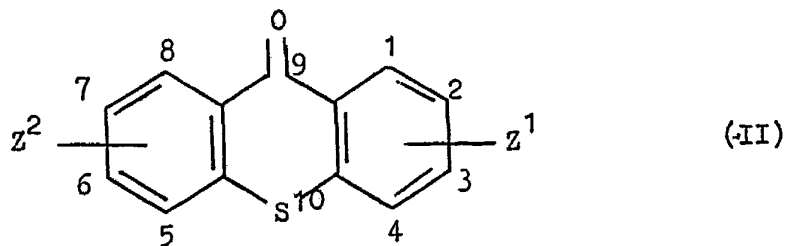
5

en donde  $Z^1$  y  $Z^2$  tienen el mismo significado que anteriormente en la fórmula I y  $R^1$  es un grupo carboxilo o un derivado del mismo, en presencia de un ácido de Lewis o un ácido protónico; para proporcionar un compuesto tricyclico de fórmula I o una sal del mismo y, en el caso de que se requiera una sal farmacéuticamente aceptable, amida o éster o alcohol tetrazolilo de fórmula I, se convierte opcionalmente el producto de cualquiera de las reacciones anteriores en la correspondiente sal farmacéuticamente aceptable, amida o éster o compuesto de (1- ó 2-alcohol) tetrazolilo, como se ha definido.

10

15

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto tricyclico tiene la fórmula II

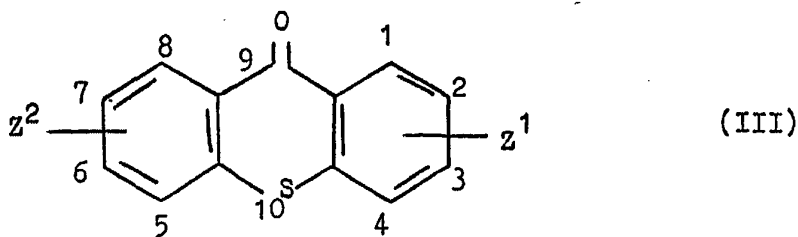


20

10.12.75

5 en donde  $Z^1$  se selecciona de entre un grupo 5-(1-R)tetrazolilo y un grupo 5-(2-R)tetrazolilo (donde R en dichos grupos es un catión o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono); y  $Z^2$  es hidrógeno o un sustituyente seleccionado de entre un grupo  $Z^1$  como se ha definido anteriormente, un grupo  $CO_2R$ , donde R tiene el mismo significado que antes, un grupo carboxamida opcionalmente sustituido, nitro, halógeno, tioalcoholo, amino, acilamino, ciano, alcoholo, alcoxi, acilo, alcoholisulfonilo y alcoholisulfonilo en el que el resto alcoholo de los sustituyentes alcoholo, tioalcoholo, acilamino, alcoxi, acilo, alcoholisulfonilo y alcoholisulfonilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

15 3ª.- Un método de preparación de un compuesto tricíclico de fórmula III por un procedimiento de síntesis de acuerdo con la reivindicación 1ª



25 en donde  $Z^1$  es un sustituyente que se encuentra en la posición 1-, 2-, 3-, ó 4- y es 5-tetrazolilo, 5-(1-al

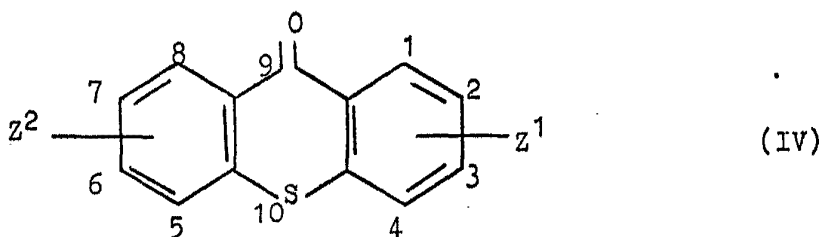
cohil)tetrazolilo, ó 5-(2-alcohol)tetrazolilo en el que los grupos alcoholo tienen de 1 a 6 átomos de carbono y están opcionalmente sustituidos cada uno de ellos por un grupo hidroxilo o un grupo básico o ácido; y  $Z^2$  es un átomo de hidrógeno o bien  $Z^2$  es un sustituyente que se encuentra en la posición 5-, 6-, 7- u 8- y se selecciona de entre alcoholisulfonilo, alcoholisulfinilo, nitro, halógeno, preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcoholo, o alcoxi en el que el resto "alcoholo" de cada uno de los grupos acilo, alcoholo, alcoxi, alcoholisulfinilo y alcoholisulfonilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono; sales de los mismos; o bien cuando  $Z^2$  es un grupo carboxilo, ésteres o amidas de los mismos, para proporcionar un compuesto tricíclico de fórmula I o una sal del mismo y, en el caso de que se requiera una sal farmacéuticamente aceptable, amida o éster o alcohol-tetrazolilo de fórmula I, se convierte opcionalmente el producto de cualquiera de las reacciones anteriores en la correspondiente sal farmacéuticamente aceptable, amida o éster o compuesto de (1- ó 2-alcohol)tetrazolilo, como se ha definido anteriormente.

4ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque el compuesto tricíclico se selecciona de entre: 3-(5-tetrazolil)tioxantona; 3-(5-tetrazolil)-7-metiltioxantona; 3-(5-tetrazolil)-7-etiltioxantona; 3-(5-tetrazolil)-7-metoxitioxantona; y

10.12.75

sales con cationes farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 5ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado porque el compuesto tricíclico es un compuesto de fórmula IV



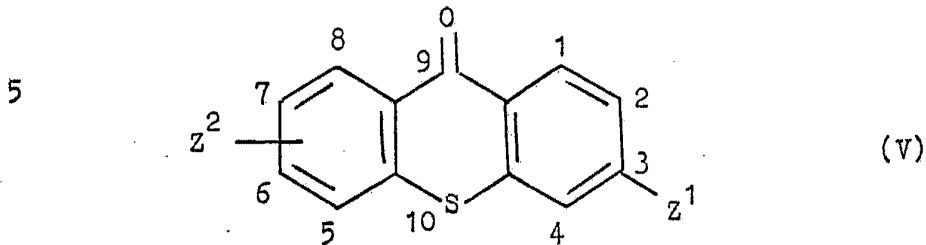
15 en donde  $Z^1$  se selecciona de entre un grupo 5-(1-R)tetrazolilo y un grupo 5-(2-R)tetrazolilo (donde R en dichos grupos es un catión o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono); y  $Z^2$  es un átomo de hidrógeno o un sustituyente seleccionado de entre un grupo  $Z^1$  como se ha definido anteriormente en esta memoria, o es carboxilo, alcoholisulfonilo, alcoholisulfonilo, nitro, halógeno, preferiblemente cloro o bromo, acilo, alcoholo, o alcoxi, donde el resto "alcoholo" de cada uno de los grupos acilo, alcoholo, alcoxi, alcoholisulfonilo y alcoholisulfonilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

25

6ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación

10.12.75

ción 3ª, caracterizado porque el compuesto tricíclico es un compuesto de fórmula V

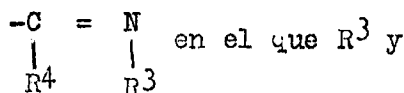


10 . en la cual  $Z^1$  se selecciona de entre un grupo 5-tetrazo-  
lilo y un grupo de sal de 5-tetrazolilo; y  $Z^2$  es un  
átomo de hidrógeno o un sustituyente que se encuentra  
en la posición 6- ó 7- seleccionado de entre los valo-  
res del grupo  $Z^1$  definido antes o es un grupo carboxi-  
15 lo, un grupo de sal carboxilato farmacéuticamente acep-  
table, alcohilsulfonilo, alcohilsulfinilo, tioalcohilo,  
amino, acilamino, nitro, ciano, halógeno, preferiblemen-  
te cloro o bromo, acilo, alcohilo, o alcoxi donde el  
resto "alcohilo" de los grupos acilo, alcoxi, tioalcohilo,  
20 acilamino, alcohilsulfinilo y alcohilsulfonilo tiene de  
1 a 6 átomos de carbono.

25 7ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de  
las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado porque la  
reacción para producir el compuesto tricíclico se efec-  
túa en fase líquida con calentamiento.

8ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a) y 2ª a 6ª, caracterizado porque cuando se lleva a cabo la reacción con ácido hidrazoico o una sal del mismo, el precursor de grupo tetrazolilo es un grupo

5

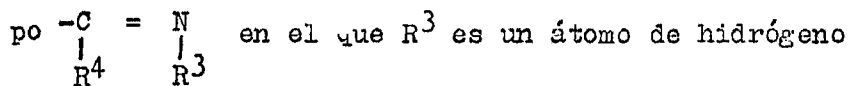


$R^4$  juntos forman un nitrilo,  $R^3$  es hidrógeno o alcoholo y  $R^4$  es alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tioalcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,  $-NH-NH_2$  ó amino, ó  $R^3$  es hidroxilo y  $R^4$  es amino ó  $R^3$  es alcoholo y  $R^4$  es halógeno.

10

9ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a) y 2ª a 6ª, caracterizado porque cuando se lleva a cabo la reacción con ácido nitroso, el precursor de grupo tetrazolilo es un grupo

15



o alcoholo y  $R^4$  es  $-NH-NH_2$  ó  $R^3$  es un átomo de hidrógeno y  $R^4$  es amino.

20

10ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª b) y 2ª a 6ª, caracterizado porque el precursor de grupo carboxilo se selecciona de entre un grupo nitrilo, un grupo triclorometilo, y un grupo  $CO-L^1$  en el que  $L^1$  es un grupo eliminable.

25

11ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 10ª, caracterizado porque el grupo eliminable

es un grupo nucleófilo.

5 12ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 11ª, caracterizado porque el grupo nucleófilo se selecciona de entre un grupo triclorometilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno y un grupo alcoxi.

10 13ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª c) y 2ª a 6ª, caracterizado porque cuando  $Y^3$  es metileno el agente oxidante se selecciona de entre una solución acuosa de ácido hipocloroso o hipobromoso en presencia de una base, oxígeno en presencia de Triton B en solución en piridina o en presencia de t-butóxido de potasio con t-butanol y sulfóxido de dimetilo, y dióxido de manganeso.

15 14ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 13ª, caracterizado porque cuando  $Y^6$  es un grupo acilo el agente oxidante es ácido hipocloroso o hipobromoso en presencia de una base.

20 15ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª d) y 2ª a 6ª, caracterizado porque se lleva a cabo la ciclización en presencia de una base.

25 16ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 15ª, caracterizado porque la base es un alcóxido de metal alcalino.

5 17ª.- Un método de acuerdo con una u otra de las reivindicaciones 15ª y 16ª, caracterizado porque el grupo eliminable se selecciona de entre un grupo nitro, un grupo arilsulfonilo, un grupo sulfinilo y un átomo de halógeno.

18ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª e) y 2ª a 6ª, caracterizado porque cuando Q es hidrógeno, se introduce un grupo nitro por nitración.

10 19ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª e) y 2ª a 6ª, caracterizado porque cuando Q es un grupo eliminable, es un grupo diazonio.

15 20ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 19ª, caracterizado porque se introduce un átomo de halógeno por reacción con un haluro cuproso o reacción en presencia de cobre y un ion haluro.

20 21ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª f) y 2ª a 6ª, caracterizado porque el grupo eliminable se selecciona de entre un grupo nitro, un grupo sulfinilo y un átomo de halógeno.

25 22ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª g) y 2ª a 6ª, caracterizado porque el derivado del grupo carboxilo se selecciona

de entre un grupo nitrilo, un grupo amida, un grupo aldehído y un grupo cloruro de ácido.

5 23ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª g) y 2ª a 6ª, caracterizado porque el ácido protónico es ácido sulfúrico o poli(ácido fosfórico).

10 24ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª g) y 2ª a 6ª, caracterizado porque el ácido de Lewis es trifluoruro de boro o tricloruro de aluminio.

15 25ª.- Un método para preparar una composición farmacéutica, caracterizado porque se prepara un compuesto tricíclico de fórmula I por un procedimiento como el definido en la reivindicación 1ª y luego se mezcla el compuesto tricíclico así producido con un excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo a fin de proporcionar dicha composición farmacéutica.

20 26ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 25ª, caracterizado porque el compuesto tricíclico se selecciona de entre: 3-(5-tetrazolil)tioxantona; 3-(5-tetrazolil)-7-metiltioxantona; 3-(5-tetrazolil)-7-etiltioxantona; 3-(5-tetrazolil)-7-metoxitioxantona; y sales con cationes farmacéuticamente aceptables para los  
25 mismos.

27ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25ª a 26ª, caracterizado porque la composición farmacéutica está adaptada para administración oral o rectal.

5

28ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25ª a 26ª, caracterizado porque el compuesto tricíclico se encuentra en forma de un polvo de tamaño de micras para administración pulmonar, dispersado opcionalmente en un diluyente fluido farmacéuticamente aceptable.

10

29ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 28ª, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición de tipo aerosol auto-propulsante contenida en un recipiente provisto de una válvula que cierra herméticamente.

15

30ª.- Un método para preparar compuestos tricíclicos sustituidos con tetrazolilo.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

20

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

Madrid,

13 DIC. 1975

P.A.

25

Alberto de Elizabete

Por Poder.

10.12.75

- 77 -

