

Ref.: Case PA-529A - Spain



Int. Cl. C07D 311/86 // B61K 3/35

Nº 433.549

ESTA SOLICITUD ES UNA DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE ESPAÑOLA Nº 404.790 DEL 12 JULIO 1.972

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

### PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX (U.S.A.) INC.

RESIDENCIA: 3401 Hillview Avenue, PALO ALTO, California 94304 Estados Unidos

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE  
NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDOS XANTONA-2-CARBOXILICOS 5.7 - DISUSTITUIDOS

Prioridad: Patentes. estadounidenses. nº 217.287 del 12-1-72  
" " nº 259.852 del 5-6-72



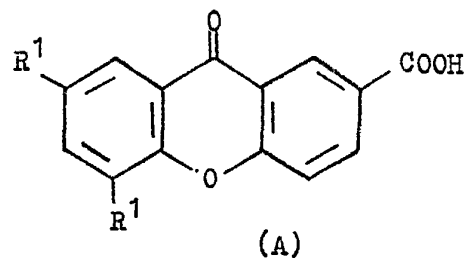
1

Esta invención se refiere a nuevos compuestos disustituídos de ácido xantona-carboxílico y a las composiciones que los contienen y métodos que utilizan estos compuestos como ingrediente esencial en el tratamiento de síntomas asociados con manifestaciones alérgicas, por ejemplo estados asmáticos.

5

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

10



15

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; donde o bien los grupos R<sup>1</sup> son iguales y están seleccionados entre un grupo de fórmula  $\begin{matrix} -S(O)_2 \\ | \\ R \end{matrix}$  donde R es hidroxilo;

20

o bien uno de los grupos R<sup>1</sup> está seleccionado entre alquilo inferior y alcoxi inferior y el otro grupo R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo  $\begin{matrix} -S(O)_2 \\ | \\ R \end{matrix}$ , donde R es el definido anteriormente.

25

Así, dentro de los límites de esta invención se encuentran incluidos los ácidos 5,7-di(sulfo)-xantona-2-carboxílicos representados por la siguiente fórmula :

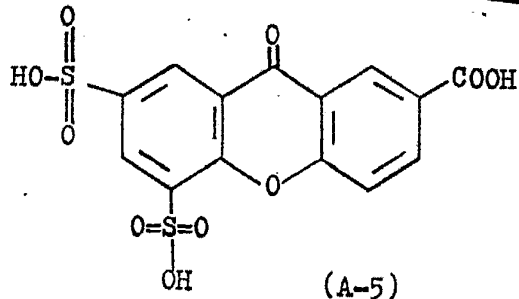
30

---

---



1

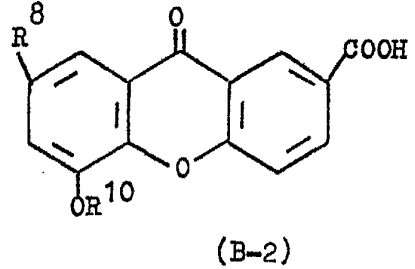
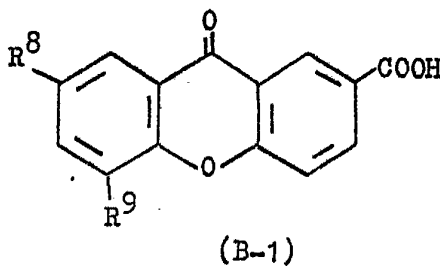


5

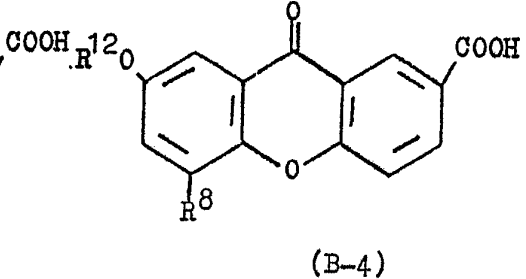
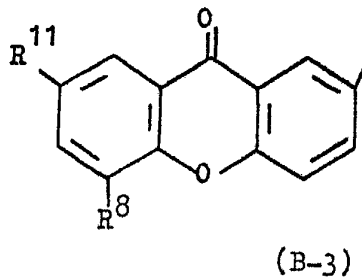
10

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; y los ácidos 5-alkil(inferior)-7-(R<sup>8</sup>)-xantona-2-carboxílicos, ácidos 5-alkoxi(inferior)-7-(R<sup>8</sup>)-xantona-2-carboxílicos, ácidos 7-alkil(inferior)-5-(R<sup>8</sup>)-xantona-2-carboxílicos y ácidos 7-alkoxi(inferior)-5-(R<sup>8</sup>)-xantona-2-carboxílicos, donde R<sup>8</sup> es sulfo; representados respectivamente por las siguientes fórmulas:

15



20



25

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; donde R<sup>8</sup> es el definido anteriormente y cada uno de los radicales R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es alkilo inferior.

30

En un segundo aspecto, esta invención se refiere a un método útil para aliviar los síntomas asociados con las manifestaciones alérgicas, como los producidos por las reacciones alérgicas antígeno-anticuerpo. En el alivio de estos sín-



1 tomas, el método de la invención sirve para inhibir los efectos de la reacción alérgica cuando se administran los compuestos en una cantidad efectiva. Aunque no pretendemos quedar ligados por ningún mecanismo teórico de acción, se cree que el  
5 método de la invención actúa inhibiendo la liberación y/o la acción de los productos tóxicos, v.g. histamina, 5-hidroxitriptamina, sustancia de liberación lenta (SRS-A) y otras, que son producidas como resultado de una combinación de anticuerpo y antígeno específicos (reacción alérgica). Estas propiedades hacen que los compuestos de la invención sean especialmente útiles en el tratamiento de varios estados alérgicos.

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

25 Este aspecto de esta invención se refiere, por lo tanto, a un método útil para inhibir los efectos de la reacción alérgica que consiste en administrar una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado entre los representados por las fórmulas anteriores; y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; o una composición no tóxica y farmacéuticamente aceptable que incorpore dichos ácidos, ésteres, amidas o sales como ingrediente esencial.

30 En un tercer aspecto, esta invención se refiere a com-



1975

1 posiciones farmacéuticas útiles para inhibir los efectos de  
la reacción alérgica, que comprende una cantidad efectiva de  
un compuesto seleccionado entre los representados por las fór-  
mulas anteriores y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y  
5 farmacéuticamente aceptables; en mezcla con un vehículo no  
tóxico y farmacéuticamente aceptable.

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

A la vista de lo que antecede, así como teniendo en  
consideración el grado o gravedad del estado en tratamiento,  
la edad del paciente, etc, todos los cuales son factores de-  
terminables por experimentación rutinaria por un experto en  
30 la técnica, la dosis efectiva de acuerdo con esto puede va-



1 riar dentro de un amplio intervalo. En general, una cantidad  
efectiva oscila entre 0,005 y 100 mg aproximadamente por kg  
de peso corporal por día y preferiblemente entre alrededor  
de 0,01 y 100 mg por kg de peso corporal por día. En otras  
5 palabras, una cantidad efectiva de acuerdo con la invención  
oscila generalmente entre alrededor de 0,5 y 7000 mg por día  
y por individuo.

Los vehículos farmacéuticos útiles para la preparación  
de las composiciones de la invención pueden ser sólidos,  
10 líquidos o gases. Por lo tanto, las composiciones pueden adop-  
tar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, prepa-  
rados de liberación prolongada, soluciones, suspensiones, eli-  
xires, aerosoles y similares. Los vehículos pueden ser selec-  
cionados entre los diversos aceites incluidos los de petróleo,  
15 de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de  
cacahuet, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y  
similares. Los vehículos líquidos preferidos, especialmente  
para soluciones inyectables, son agua, solución salina, dex-  
trosa acuosa y glicoles. Los excipientes farmacéuticos ade-  
20 cuados son almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacaro-  
sa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico, gel de  
sílice, estearato magnésico, estearato sódico, monoestearato  
de glicerilo, cloruro sódico, leche descremada desecada, gli-  
cerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Los vehículos  
25 farmacéuticos adecuados y su formulación están descritos en  
"Remingtons Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. Estas  
composiciones contendrán, en cualquier caso, una cantidad  
efectiva del compuesto activo junto con una cantidad adecua-  
da de vehículo con objeto de preparar la forma de dosifica-  
30 ción apropiada para la administración correcta al paciente.



1975

1

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

5

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

Esquema de reacción A

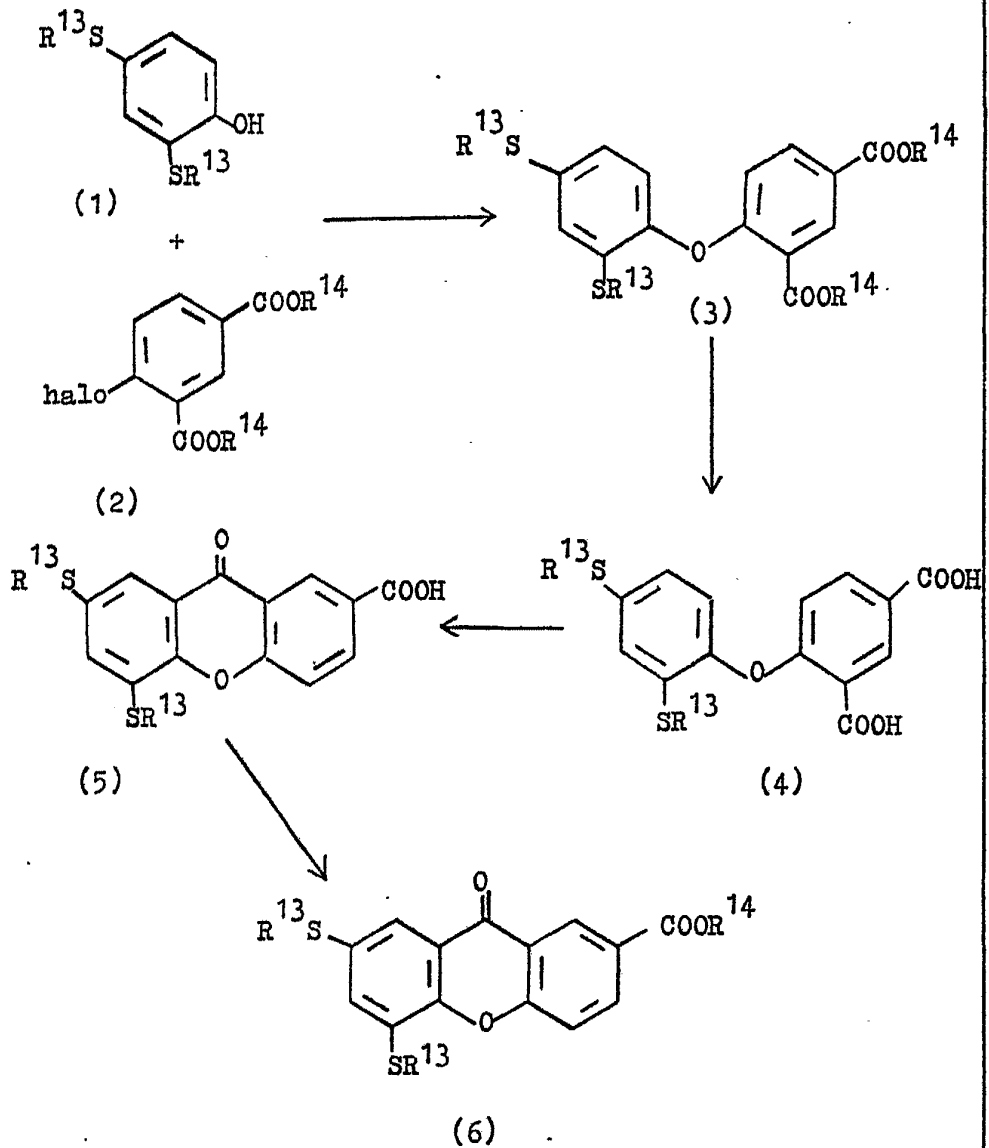
10

15

20

25

30





1 donde halo es bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente bro  
mo y cada uno de los radicales  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es alquilo inferior,  
siendo  $R^{14}$  preferiblemente metilo.

5 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, un fenol  
orto, para-disustituído ( $SR^{13}$ ) (1) es condensado con el compues-  
to 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobenceno (2) en presencia  
de óxido cuproso, opcionalmente en un medio de reacción líqui-  
do orgánico, preferiblemente una amida orgánica como dimetil-  
acetamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tetrametil-  
10 urea, etc, para preparar el correspondiente compuesto 1,3-di-  
carboalcoxi(inferior)-4-(feniloxi-o,p-disustituído)benceno (3).

15 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un me-  
dio de reacción orgánico inerte, como los citados anteriormen-  
te, o en mezclas adecuadas de uno o más de estos medios. La  
reacción se efectúa además a temperaturas comprendidas entre  
80°C y 220°C aproximadamente, de preferencia alrededor de  
120 a 200°C y durante un periodo de tiempo suficiente para  
completar la reacción, que oscila entre 2 y 24 horas aproxima-  
damente.

20 La reacción consume las sustancias reaccionantes so-  
bre la base de un mol del fenol sustituido por mol de dicar-  
bocarboxi(inferior)halobenceno por medio mol de óxido cupro-  
so. Sin embargo, las cantidades de sustancias reaccionantes  
a emplear no son críticas, obteniéndose cierta cantidad del  
25 compuesto deseado (3) cuando se emplea cualquier proporción  
de las mismas. En las realizaciones preferidas, la reacción  
se lleva a cabo haciendo reaccionar alrededor de 1 a 3 moles  
del fenol sustituido con alrededor de 1 a 1,2 moles del di-  
carboxi(inferior)halobenceno en presencia de 0,5 a 0,6  
30 moles aproximadamente de óxido cuproso. El medio de reacción



1 orgánico inerte, si se emplea, se utiliza en cantidades de  
disolvente.

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

20 El compuesto diácido así preparado (4) es después cicla-  
do con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido sulfú-  
rico, fluoruro de hidrógeno o, preferiblemente, ácido polifos-  
fórico (APP), para dar el correspondiente ácido xantona-2-car-  
boxílico 5,7-disustituído (5). Preferible pero opcionalmente,  
25 la reacción se lleva a cabo en un medio de reacción orgánico  
inerte comprendidos los habitualmente empleados en las reac-  
ciones de química orgánica, como dimetilsulfóxido, sulfolano,  
benceno, tolueno, etc. La reacción se lleva a cabo además a  
30 temperaturas comprendidas entre 60 y 180°C durante un periodo  
de tiempo suficiente para completar la reacción que oscila en



1 tre unos 15 minutos y 90 minutos.

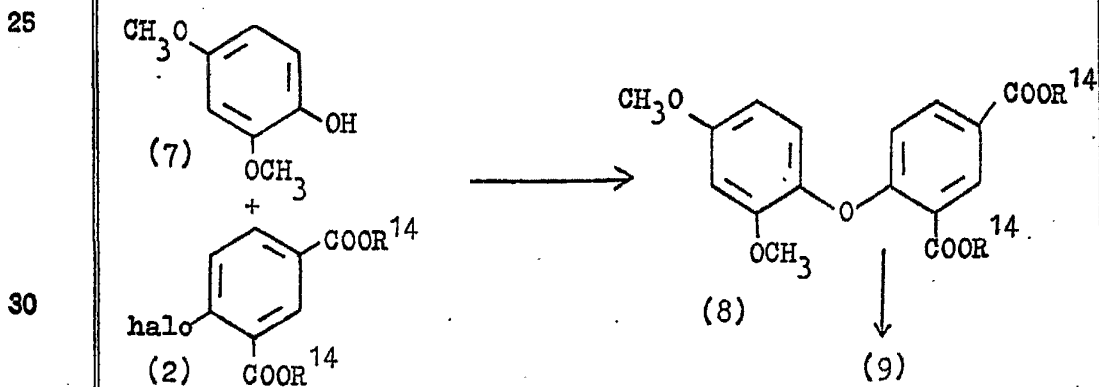
5 Aunque la reacción consume las sustancias reaccionan-  
tes sobre la base de un mol de compuesto (4) por mol de reac-  
tivo de ciclación, la reacción puede ser efectuada utilizan-  
do cualquier proporción de sustancias reaccionantes. Sin em-  
bargo, en las realizaciones preferidas, la reacción se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

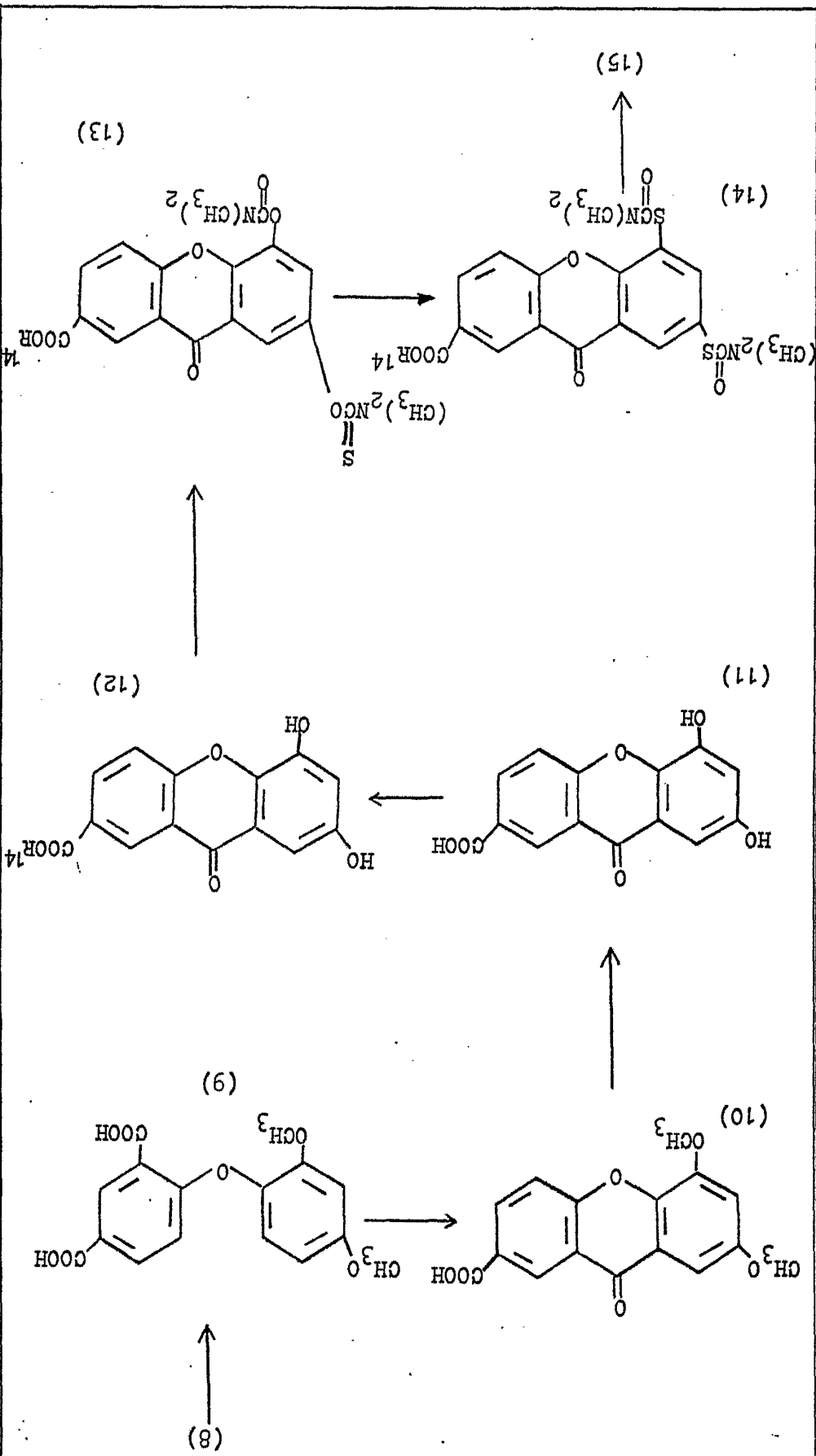
10 Los ácidos 5,7-dialquil(inferior)tio-xantona-2-carbo-  
xílicos (5) así preparados son después esterificados ( $R^{14}$ ) pa-  
ra dar los compuestos (6) y estos últimos son oxidados segui-  
do de hidrólisis del éster o bien los compuestos (5) son oxi-  
dados para dar los compuestos de ácido 5,7-di(alquil(inferior)  
sulfínil)- y 5,7-di(alquil(inferior)sulfonil)-xantona-2-car-  
boxílico.

15 La esterificación (5→6) se lleva a cabo con diazoalca-  
no etéreo o con un alcohol inferior en presencia de trazas de  
ácido sulfúrico a reflujo. La hidrólisis de los ésteres, si  
es necesaria, se realiza en la forma antes descrita para la  
20 conversión de los compuestos 3→4.

Algunos de los compuestos de esta invención pueden ser  
preparados mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción B





30  
 25  
 20  
 15  
 10  
 5  
 1

4 MAR 1975



1

5

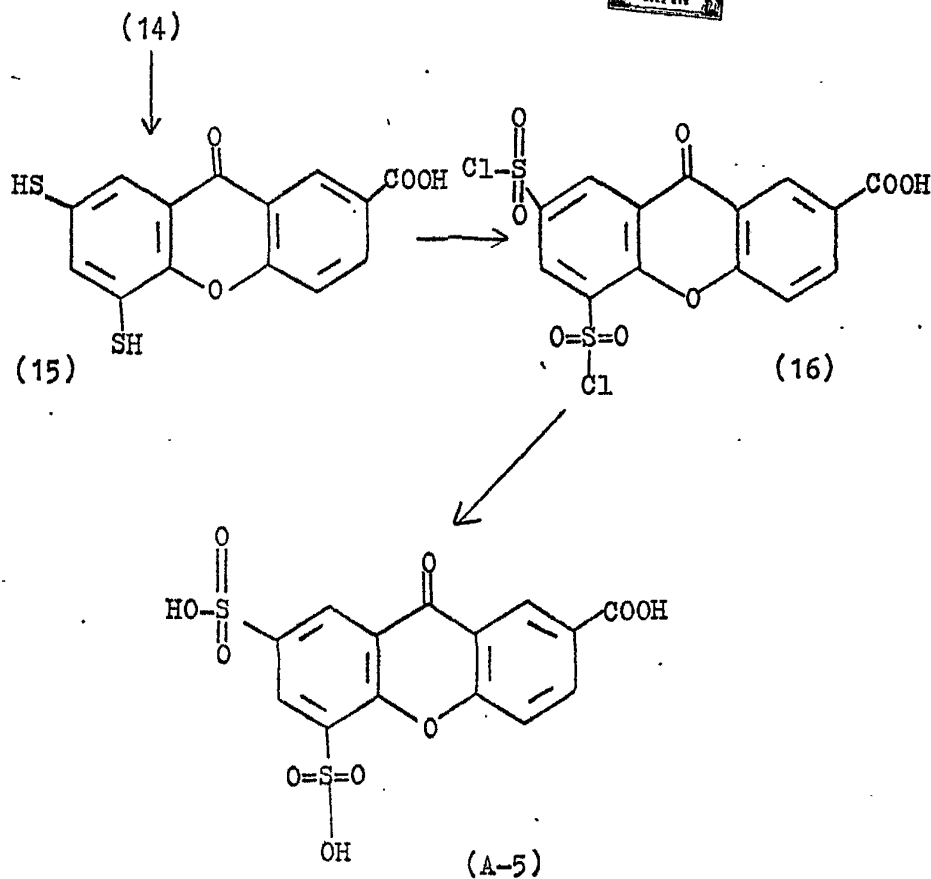
10

15

20

25

30



donde halo y  $R^{14}$  son los definidos anteriormente.

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, los ésteres de ácido 5,7-dihidroxixantona-2-carboxílico (12) se preparan en la forma descrita en el esquema de reacción A para los compuestos 1→6, comprendida la etapa (10→11) de hidrólisis de los éteres metílicos con ácido bromhídrico o yodhídrico y ácido acético, preferiblemente a temperaturas comprendidas entre unos 100° y 160°C. A continuación, los compuestos (12) se tratan con un cloruro de dialquiltiocarbamoilo, como cloruro de dimetiltiocarbamoilo, en presencia de una base, como un hidruro de metal alcalino, en un medio de reacción líquido orgánico, preferiblemente una amida orgánica como las indicadas anteriormente al referirnos a la reacción (1 + 2→3) para dar los productos (13). La reacción se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre unos 20° y



MAR. 1975

1 100°C, preferiblemente entre unos 60° y 80°C y durante un pe-  
riodo de tiempo suficiente para completar la reacción, que  
oscila entre 1 y 6 horas aproximadamente. En las realizaciones  
preferidas, la reacción se lleva a cabo empleando alrededor  
5 de 2,2 a 3,0 moles de cloruro de dialquiltiocarbamoilo por  
mol de compuesto (12).

Los compuestos (13) producidos son después transpues-  
tos por reacción a una temperatura comprendida entre unos  
200° y 250°C, preferiblemente entre unos 220° y 230°C y duran  
10 te un periodo de tiempo que oscila entre 1 y 8 horas aproxi-  
madamente y en presencia de un medio orgánico como sulfolano,  
nitrobenceno, trietilenglicol, etc, que preferiblemente se  
emplea en cantidades disolventes, para dar los compuestos (14).

Los compuestos (14) son convertidos después en los co-  
rrespondientes compuestos 5,7-dimercapto-ácido (15) por hidró  
15 lisis básica como la descrita anteriormente para la prepara-  
ción de los compuestos (4) a partir de (3).

Los compuestos (15) se tratan con un exceso de cloro  
en condiciones ácidas para formar los compuestos (16). Esta  
20 reacción se lleva a cabo empleando un pH de 1 aproximadamen-  
te mediante el uso de ácido clorhídrico, opcionalmente en so-  
lución en ácido acético. La reacción se lleva a cabo además  
a temperaturas comprendidas entre unos 20 y 100°C, preferi-  
blemente entre 50° y unos 60°C y durante un periodo de tiem-  
25 po suficiente para completar la reacción, que oscila entre  
2 y 12 horas aproximadamente.

El compuesto (16) se hace reaccionar después con una  
base, como un hidróxido de metal alcalino, preferiblemente  
en condiciones acuosas y a una temperatura comprendida entre  
30 unos 20° y 100°C, preferiblemente entre 80° y unos 90°C y du-



1 rante un periodo comprendido entre 1 y 2 horas aproximadamen-  
te y se acidula para dar los compuestos ácidos 5,7-disulfo-  
sustituídos (A-5).

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

Esquema de reacción C

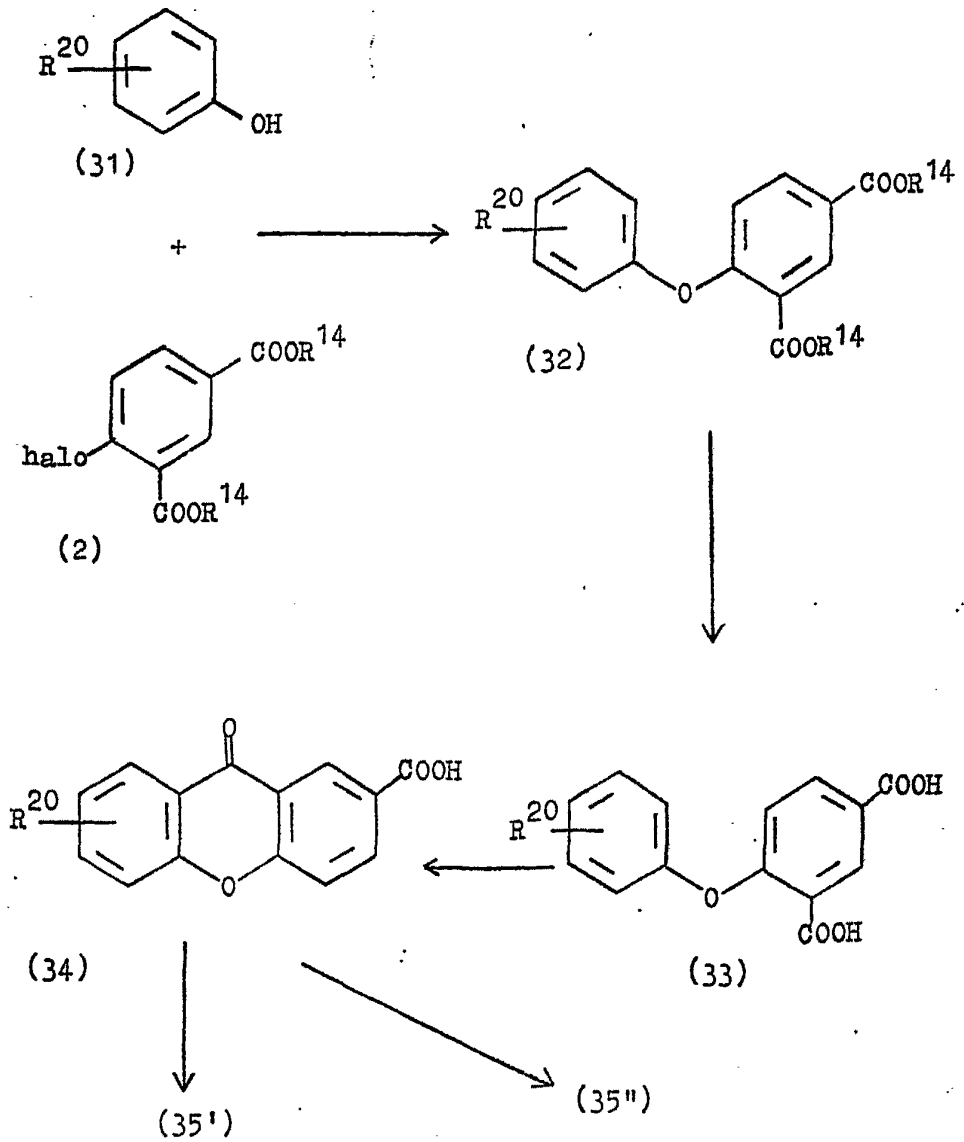
10

15

20

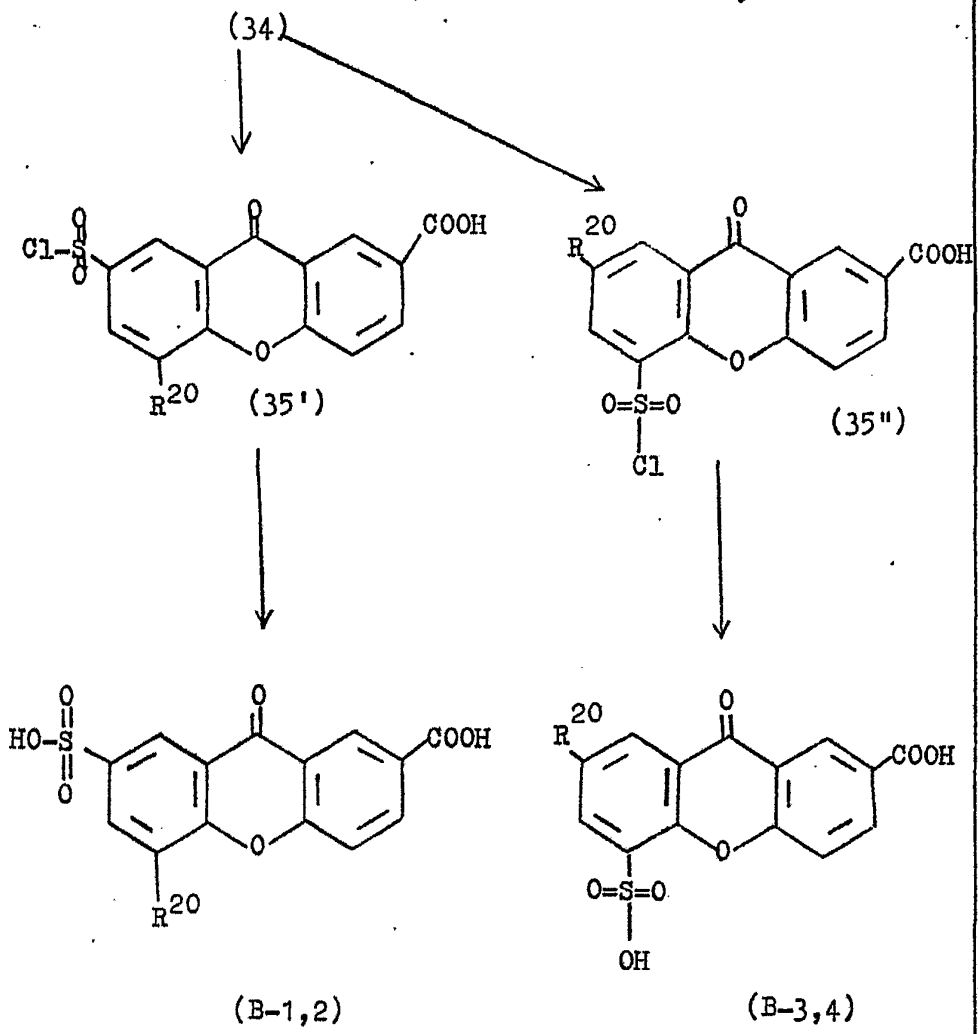
25

30





1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



donde halo y  $R^{14}$  son los definidos anteriormente y  $R^{20}$  es alquilo inferior o alcoxi inferior.

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, los compuestos 5- o 7-alquilo inferior o alcoxi inferior (34) se preparan en la forma descrita en el esquema de reacción A para los compuestos 1-6. A continuación se preparan los compuestos 5- o 7-clorosulfonílicos (35') y (35'') por tratamiento de (34) con ácido clorosulfónico. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente en un exceso de reactivo, a una temperatura comprendida entre  $100^{\circ}$  y  $150^{\circ}\text{C}$  aproximadamente y durante un periodo de 2 a 4 horas aproximadamente. En las rea

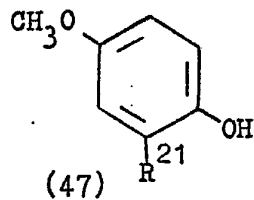


1 lizaciones preferidas, se emplean unas cantidades de ácido  
clorosulfónico comprendidas entre 10 y 25 moles aproximadamen  
te por mol de compuesto de partida.

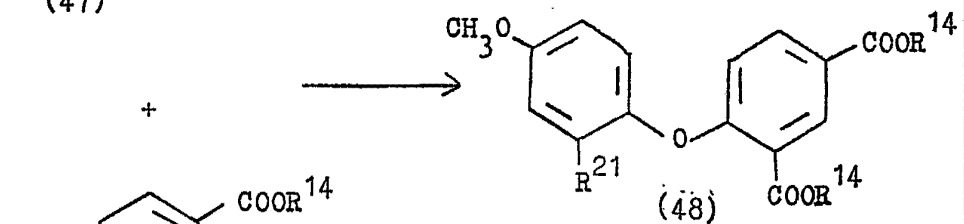
Después los compuestos (35') y (35'') se convierten en  
5 los compuestos sulfo (B-1,2) o los compuestos sulfamoilo  
(B-3,4), como se ha descrito anteriormente para la preparación  
de los compuestos (A-5).

Esquema de reacción D

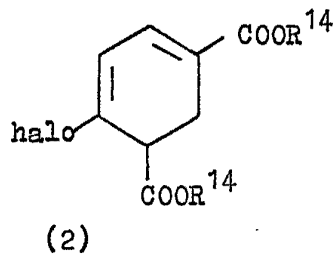
10



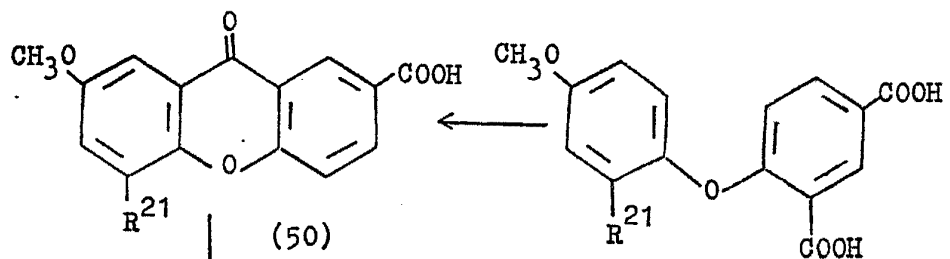
15



20



25



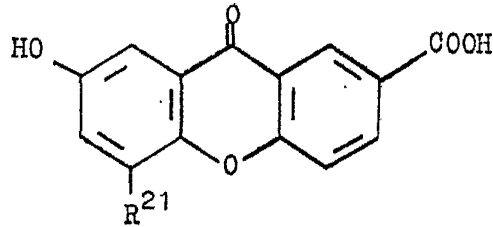
30

(51)

(49)



(50)



(51)

donde R<sup>21</sup> es alquilo inferior.

El esquema de reacción D proporciona un método para la preparación de los correspondientes compuestos 5-alquil(inferior)-7-hidroxi (51), útiles en la forma descrita en el esquema de reacción B.

Los compuestos de partida para uso en esta invención son conocidos y pueden ser preparados por procedimientos también conocidos. Así, los 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobencenos de partida (2) se preparan convenientemente oxidando el 1,3-dimetil-4-halobenceno (4-halo-m-xileno) con permanganato potásico, seguido de esterificación convencional. Los compuestos o,p-dialquil(inferior)tiofenol (1) son preparados convenientemente tratando el ácido o-hidroxibenzoico con un exceso de ácido clorosulfónico para dar el correspondiente ácido o-hidroxi-m,m-(clorosulfonyl)benzoico. Este es reducido al compuesto dimercapto correspondiente con cinc y cloruro de hidrógeno en ácido acético. El compuesto resultante es dialquilado con un haluro de alquilo inferior y carbonato potásico en dimetilformamida o con sulfato de dialquilo en hidróxido sódico acuoso para dar ácido o-alcoxi-m,m-di(alquiltio)benzoico. Este último es descarboxilado calentándolo en presencia de cobre y quinoleína y el compuesto resultante es hidrolizado selectivamente con hidrocloreuro de piridina o con bromuro de hidrógeno en ácido acético para dar el o,p-di(alquiltio)fenol.



1            Los o,p-dialcoxifenoles de partida, es decir (7), son  
preparados por tratamiento de o,p-dihidroxiacetofenona con un  
haluro de alquilo apropiado y carbonato potásico en dimetil-  
formamida para dar el correspondiente compuesto dialcoxi. Es-  
5            te último es tratado en condiciones de Baeyer-Villiger con  
un perácido, por ejemplo ácido peracético o m-cloroperben-  
zoico, en cloroformo que contiene ácido p-toluensulfónico pa-  
ra dar 1-acetoxi-2,4-dialcoxibenceno. Este último es hidroliz-  
ado para dar los compuestos o,p-dialcoxi(inferior)fenólicos.

10            Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos de  
esta invención se preparan en la forma antes descrita (v.g.  
5→6) por tratamiento del ácido con diazoalcano etéreo, como  
diazometano y diazoetano o con el yoduro de alquilo inferior  
deseado, en presencia de carbonato de litio a la temperatura  
15            ambiente o con el alcohol inferior deseado, en presencia de  
trazas de ácido sulfúrico a reflujo. Los ésteres glicerólicos  
se preparan por tratamiento del ácido con cloruro de tionilo,  
seguido de tratamiento con un etilenglicol o propilenglicol  
adecuadamente protegido (v.g. solcetal) en piridina e hidró-  
20            lisis del grupo protector del éster así formado con ácido di-  
luído. En la serie sulfo, los ésteres carboxílicos se prepa-  
ran preferiblemente con el alcohol inferior deseado en ausen-  
cia de un catalizador ácido.

25            Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos se pre-  
paran por tratamiento de los ácidos con cloruro de tionilo,  
seguido de tratamiento con amoniaco anhidro, alquilamina, di-  
alquilamina, dialquilaminoalquilamina, alcoxialquilamina o  
fenetilamina. En la serie alquil(inferior)sulfinilo, las ami-  
das de ácidos carboxílicos se preparan preferiblemente en la  
30            correspondiente fase de alquil(inferior)tio, seguido de oxi-



1 dación de las mismas, como ya se ha descrito.

5 Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos se preparan por tratamiento de los ácidos correspondientes con una base farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas  
5 derivadas de estas bases farmacéuticamente aceptables son las de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales ferrosas, férricas, sales de cinc, manganosas, de aluminio, mangánicas, sales de trimetilamina, trietilamina, tripropil-  
10 amina,  $\beta$ -(dimetilamino)etanol, trietanolamina,  $\beta$ -(dietilamino)etanol, arginina, lisina, histidina, N-etilpiperidina, hidra-  
15 bamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, cafeína y procaína. La reacción se lleva a cabo en una solución acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura de alrededor de 0°C a 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos inertes típicos, misci-  
20 bles con agua, son etanol, metanol, isopropanol, butanol, acetona, dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se preparan sales de metales divalentes, como las sales de calcio o magnesio de los ácidos, el ácido libre inicial se trata con alrededor de medio equivalente molar de base farmacéuticamente aceptable. Cuando se preparan las sales de aluminio de los ácidos, se emplea  
25 alrededor de 1/3 equivalentes molares de la base farmacéutica-mente aceptable.

30 En la realización preferida de esta invención, las sales de calcio y de magnesio de los ácidos se preparan tratando las sales sódicas o potásicas correspondientes de los ácidos por lo menos con un equivalente molar de cloruro cálcico o de cloruro magnésico, respectivamente, en solución acuosa,



1 sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte, mis-  
cible con agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y  
100°C aproximadamente.

5 En la realización preferida de esta invención, las sa-  
les de aluminio de los ácidos se preparan tratando los ácidos  
con 1/3 equivalentes molares como mínimo de un alcóxido de  
aluminio, como trietóxido de aluminio, tripropóxido de alumi-  
nio y similares, en un disolvente hidrocarbonado, como bence-  
no, xileno, ciclohexano y similares, a una temperatura com-  
10 prendida entre unos 20°C y 115°C.

En la serie sulfo, el uso de un equivalente de base  
proporciona las monosales del sulfo-ácido; el uso de dos equi-  
valentes proporciona las disales.

15 En esta memoria y en las reivindicaciones, por el tér-  
mino "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo inferior  
que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, incluidos los grupos  
de cadena lineal y ramificada y los grupos alquilo cíclicos,  
por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,  
isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo,  
20 sec-pentilo, terc-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclo-  
pentilo. Por el término "alcoxi inferior" se entiende el gru-  
po "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el defi-  
nido anteriormente.

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

30 El término "acilo carboxílico", en el sentido utiliza-



1 do aquí, se refiere a los grupos acilo fisiológicamente acep-  
tables, convencionalmente empleados en la técnica farmacéuti-  
ca, preferiblemente acilo carboxílico hidrocarbonado. Entre  
5 estos se encuentran los grupos acetato, propionato, butirato,  
trimetilacetato, valerato, metiletilacetato, caproato, terc-  
butilacetato, 3-metilpentanoato, enantato, caprilato, trietil  
acetato, pelargonato, decanoato, undecanoato, benzoato, fenil-  
acetato, difenilacetato, ciclopentilpropionato, metoxiaceta-  
to, aminoacetato, dietilaminoacetato, tricloroacetato,  $\beta$ -clo-  
10 ropropionato, biciclo [2.2.2]octano-1-carboxilato, adamantoa-  
to, fosfato dihidrógeno, dibencilfosfato, sodioetilfosfato,  
sodiosulfato, sulfato y similares.

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

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

EJEMPLO 1

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

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



975

1 tra, para dar 1,3-dicarboxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)ben-  
ceno.

5 C) Se agitan a 80°C durante una hora 2,5 g de 1,3-di-  
carboxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno en 20 ml de ácido  
sulfúrico concentrado. Transcurrido este tiempo, la mezcla de  
reacción se vierte sobre 200 ml de agua de hielo y la mezcla  
resultante se calienta en un baño de vapor durante 15 minu-  
tos. La mezcla se enfría y filtra, lavando el precipitado con  
agua y después recristalizando en ácido acético para dar áci-  
do 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico.

15 El procedimiento anterior puede ser puesto en práctica  
utilizando otro compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halo-  
genado de partida, tal como 1,3-dicarbometoxi-4-cloro-(o yo-  
do)-benceno, 1,3-dicarboetoxi-4-flúorbenceno, 1,3-dicarboeto-  
xi-4-bromobenceno y similares, con resultados análogos. Aná-  
logamente, el procedimiento anterior puede ser practicado uti-  
lizando otro 2,4-dialquil(inferior)tiofenol de partida para  
preparar los correspondientes ácidos 5,7-di(alquil(inferior)  
tio)-xantona-2-carboxílicos, v.g. ácido 5,7-di(etiltio)-xan-  
tona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-propiltio)-xantona-2-car-  
boxílico, ácido 5,7-di(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico,  
ácido 5,7-di(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico, di(sec-butil-  
tio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(terc-butiltio)-xan-  
tona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-pentiltio)-xantona-2-car-  
boxílico y ácido 5,7-di(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico.

#### EJEMPLO 2

30 Se agita a la temperatura ambiente, durante un periodo  
de 16 horas, una mezcla de 4 g de ácido 5,7-di(metiltio)-xan-  
tona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de carbo-  
nato de litio en 50 ml de dimetilformamida. Transcurrido este



1 periodo de tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre una  
mezcla de ácido clorhídrico diluido y hielo y la mezcla re-  
sultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos se fil-  
5 tran a través de alúmina para dar 5,7-di(metiltio)-xantona-2-  
carboxilato de metilo, que puede ser recristalizado en me-  
tanol.

Análogamente, el método anterior se utiliza para prepa-  
rar los ésteres metílicos de los otros productos del Ejemplo 1.  
Empleando otros yoduros de alquilo inferior en el procedimien-  
10 to anterior, se preparan los correspondientes ésteres alquili-  
cos inferiores de estos compuestos.

### EJEMPLO 3

El compuesto ácido 5,7-dimetoxixantona-2-carboxílico  
se prepara a partir de o,p-dimetoxifenol por los procedimien-  
15 tos A), B) y C) del Ejemplo 1.

Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de  
11 g de ácido 5,7-dimetoxixantona-2-carboxílico en 100 ml de  
yoduro de hidrógeno acuoso concentrado y 100 ml de ácido acé-  
20 tico. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfría, se dilu-  
ye con agua y filtra. El precipitado se lava y seca para dar  
ácido 5,7-dihidroxixantona-2-carboxílico.

Alternativamente, el compuesto hidroxí puede ser prepa-  
rado por el procedimiento del Ejemplo 1.

Se prepara 5,7-dihidroxixantona-2-carboxilato de me-  
25 tilo a partir del ácido por el procedimiento del Ejemplo 2.

A una solución de 6,2 g de 5,7-dihidroxixantona-2-car-  
boxilato de metilo en 100 ml de dimetilformamida se añade 1 g  
de hidruro sódico. La mezcla se agita durante 10 minutos a la  
temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después se añaden 3 g  
30 de cloruro de dimetiltiocarbamoilo y la mezcla resultante se



1 agita a 70°C durante 6 horas y después a la temperatura ambien  
te durante 16 horas. A continuación la mezcla se vierte en  
200 ml de agua conteniendo 1 ml de ácido acético, la mezcla  
5 resultante se filtra y el sólido se seca para dar 5,7-di(di-  
metiltiocarbamoiloxi)-xantona-2-carboxilato de metilo.

Se agitan 8 g de 5,7-di(dimetiltiocarbamoiloxi)-xan-  
tona-2-carboxilato de metilo en 150 ml de sulfolano a 230°C,  
bajo nitrógeno. Después de un total de 6 horas bajo estas con-  
diciones, la cromatografía en capa delgada indica la ausencia  
10 de material de partida. La mezcla se enfría a 80°C y se añan-  
den lentamente 150 ml de agua caliente. Después la mezcla se  
enfria y el sólido filtrado se lava con agua y se seca para  
dar 5,7-di(dimetilcarbamoiltio)-xantona-2-carboxilato de me-  
tilo.

15 Se calientan a reflujo durante una hora 7,5 g de 5,7-  
di(dimetilcarbamoiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo, 10 g  
de hidróxido potásico y 250 ml de etanol acuoso al 80 %. Trans-  
currido este tiempo, se añaden 250 ml de agua y la mezcla se  
trata con carbón activo, se filtra y acidula. El producto se  
20 separa por filtración y seca para dar ácido 5,7-dimercaptoxan-  
tona-2-carboxílico.

#### EJEMPLO 4

Se disuelve 1 g de ácido 5,7-dimercaptoxantona-2-carbo-  
xílico en 30 ml de ácido acético conteniendo 3 ml de ácido  
25 clorhídrico concentrado, con calentamiento. Después la solución  
se satura con cloro gaseoso y se agita a la temperatura ambien-  
te durante la noche. A continuación se diluye la solución con  
agua y el precipitado se separa por filtración, se lava y se-  
ca para dar ácido 5,7-di(clorosulfonil)-xantona-2-carboxílico.

30



1

EJEMPLO 5

El compuesto clorosulfonílico así preparado se trata después con hidróxido potásico acuoso, como se ha descrito en el Ejemplo 3, último párrafo, dando ácido 5,7-disulfoxantona-2-carboxílico.

5

EJEMPLO 6

Los compuestos ácidos 5-alquil(inferior)- o -alcoxi-(inferior)xantona-2-carboxílicos se preparan por los procedimientos A), B) y C) del Ejemplo 1.

10

Se disuelven 2,5 g de ácido 5-metilxantona-2-carboxílico en 15 ml de ácido clorosulfónico. Después de calentar la mezcla a 140°C durante 3 horas, se enfría en hielo y se vierte lentamente sobre 50 ml de solución acuosa al 30 % de ácido acético. Después de enfriar, se filtra el precipitado, se lava hasta neutralidad y se seca para dar ácido 5-metil-7-clorosulfonilxantona-2-carboxílico.

15

De forma similar se preparan los siguientes compuestos:

- ácido 5-etil-7-clorosulfonilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propil-7-clorosulfonilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-isopropil-7-clorosulfonilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metoxi-7-clorosulfonilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-etoxi-7-clorosulfonilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propoxi-7-clorosulfonilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-isopropoxi-7-clorosulfonilxantona-2-carboxílico, etc.

20

25

Los compuestos así preparados se tratan por los procedimientos del Ejemplo 5 para dar los correspondientes compuestos sulfo, v.g.:

30

- ácido 5-metil-7-sulfoxantona-2-carboxílico
- ácido 5-etil-7-sulfoxantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propil-7-sulfoxantona-2-carboxílico



- 1 ácido 5-isopropil-7-sulfoxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metoxi-7-sulfoxantona-2-carboxílico
- ácido 5-etoxi-7-sulfoxantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propoxi-7-sulfoxantona-2-carboxílico y
- 5 ácido 5-isopropoxi-7-sulfoxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 7

Se repite el procedimiento del Ejemplo 6 para preparar los correspondientes compuestos 5-clorosulfonyl y 5-sulfo- en la serie 7-alquil(inferior)- o -alcoxi(inferior), v.g.:

- 10 ácido 5-clorosulfonyl-7-metilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-clorosulfonyl-7-etilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-clorosulfonyl-7-n-propilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-clorosulfonyl-7-isopropilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-clorosulfonyl-7-metoxixantona-2-carboxílico
- 15 ácido 5-clorosulfonyl-7-etoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-clorosulfonyl-7-n-propoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-clorosulfonyl-7-isopropoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-sulfo-7-metilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-sulfo-7-etilxantona-2-carboxílico
- 20 ácido 5-sulfo-7-n-propilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-sulfo-7-isopropilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-sulfo-7-metoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-sulfo-7-etoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-sulfo-7-n-propoxixantona-2-carboxílico
- 25 ácido 5-sulfo-7-isopropoxixantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 8

Los compuestos ácidos 5-alquil(inferior) (o 7-alquil inferior)-7-metoxi (o 5-metoxi)-xantona-2-carboxílicos se preparan en la forma descrita en el Ejemplo 1. Después estos compuestos se tratan por el procedimiento del Ejemplo 3, párrafo

30



1 2, para dar ácidos 5-alkil(inferior) (o 7-alkil inferior)-  
7-hidroxi (o 5-hidroxi)-xantona-2-carboxílicos que son úti-  
les en la forma descrita en los ejemplos anteriores véase  
el Ejemplo 3.

5 EJEMPLO 9

Los ésteres se preparan tratando el ácido con el alcohol  
inferior apropiado a reflujo y en ausencia de ácido para dar,  
v.g.:

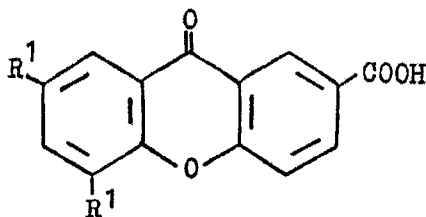
10 5,7-disulfoxantona-2-carboxilato de metilo y  
5,7-disulfoxantona-2-carboxilato de etilo.

15 En los Ejemplos 8 a 10 de la Patente Principal número  
404.790 se describe la preparación de las sales metálicas y  
orgánicas de los ácidos xantona-2-carboxílicos sustituidos y  
pueden emplearse procedimientos similares para la obtención  
de derivados análogos de los productos de esta invención.  
Asimismo, los Ejemplos 11 y 12 de la citada patente principal  
ilustran respectivamente un método de preparación de compo-  
sición farmacéutica y un método de ensayo de los productos  
de esta invención.

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-  
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la producción de nuevos com-  
puestos de ácidos xantona-2-carboxílicos 5,7-disustituidos  
de fórmula:



30 *[Handwritten signature]*



1975

1 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente  
aceptables; donde o bien los grupos R<sup>1</sup> son iguales y están  
seleccionados entre un grupo de fórmula  $\begin{matrix} -S(O)_2 \\ | \\ R \end{matrix}$  donde R es

5 hidroxi; o bien uno de los grupos R<sup>1</sup> está seleccionado entre  
alquilo inferior y alcoxi inferior y el otro grupo R<sup>1</sup> está  
seleccionado entre el grupo  $\begin{matrix} -S(O)_2 \\ | \\ R \end{matrix}$ , donde R es el definido

anteriormente; cuyo procedimiento consiste en:

10 1) tratar con una base un ácido 5,7-di(clorosulfonyl)-xan-  
tona-2-carboxílico, un ácido 5-alquil- o -alcoxi-7-clorosulfo-  
nil-xantona-2-carboxílico o un ácido 5-clorosulfonyl-7-alquil-  
o -alcoxi-xantona-2-carboxílico para dar los correspondientes  
15 ácidos 5,7-disulfoxantona-2-carboxílico, 5-alquil- o -alco-  
xi-7-sulfoxantona-2-carboxílico o 5-sulfo-7-alquil- o -alcoxi-  
xantona-2-carboxílico;

2) opcionalmente convertir un producto de la etapa 1) en  
sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente  
aceptables.

20 2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha  
de recaer la patente de invención que se solicita por:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE  
ACIDOS XANTONA-2-CARBOXILICOS 5,7-DISUSTITUIDOS.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presen-  
te memoria descriptiva que consta de veintiocho páginas me-  
canografiadas.

Madrid, 3 de Enero de 1.975

BERNARDO UNGRIA  
P.P.