

Nº 433.553

ESTA SOLICITUD ES UNA DIVISIONAL DE LA SOLICITUD
DE PATENTE ESPAÑOLA Nº 404.790 DEL 12 JULIO 1972

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.

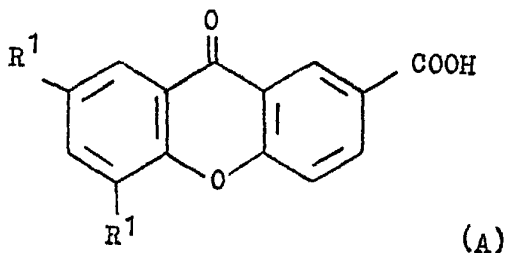
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDOS XANTONA-
2-CARBOXILICOS 5,7-DISUSTITUIDOS.

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

TR

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

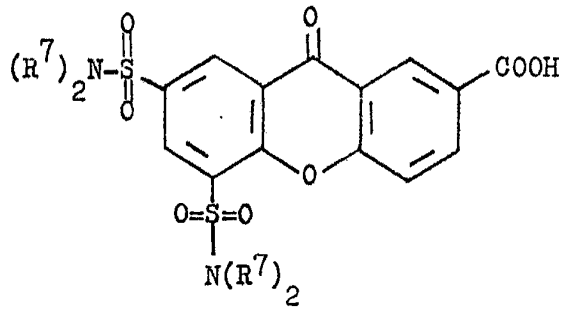
 En un primer aspecto, esta invención se refiere a nue-
vos compuestos de ácido xantona-2-carboxílico C-5,7-disusti-
tuídos, seleccionados entre los representados por la siguien-
10 te fórmula



15 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente
aceptables; donde o bien los grupos R¹ son iguales y están
seleccionados entre un grupo de fórmula $\begin{matrix} -S(O)_2 \\ | \\ R \end{matrix}$ donde R es
20 amino monoalquil(inferior)amino o dialquil(inferior)amino o
bien uno de los grupos R¹ está seleccionado entre alquilo
inferior y alcoxi inferior y el otro grupo R¹ está selec-
cionado entre el grupo $\begin{matrix} -S(O)_2 \\ | \\ R \end{matrix}$, donde R es el definido ante-
riormente.

25 Así, dentro de los límites de esta invención se encuen-
tran incluidos los ácidos 5,7-di(sulfamoil)-xantona-2-carbo-
xilicos, ácidos 5,7-di(N-monoalquil(inferior)sulfamoil)-xanto-
na-2-carboxílicos y ácidos 5,7-di(N,N-dialquil(inferior)sulfa-
moil)-xantona-2-carboxílicos, representados por la siguiente
30 fórmula, donde R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior:

1

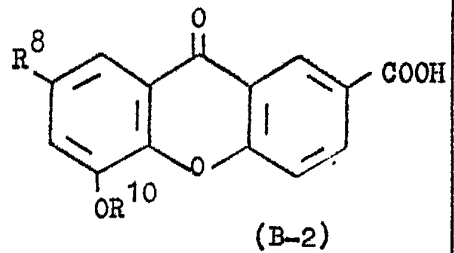
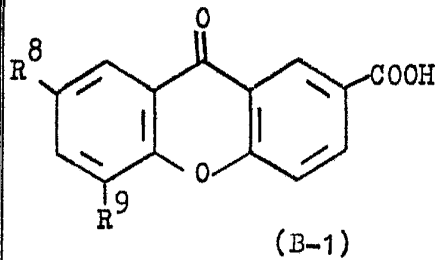


5

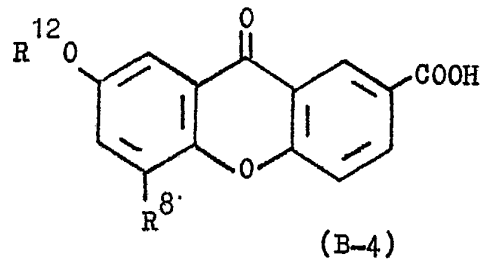
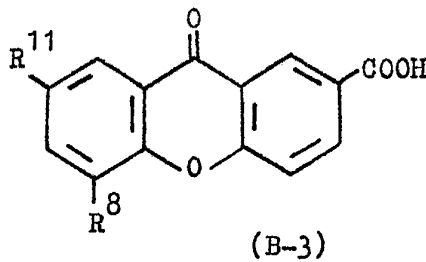
10

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables y los ácidos 5-alquil(inferior)-7-(R⁸)-xantona-2-carboxílicos, ácidos 5-alcoxi(inferior)-7-(R⁸)-xantona-2-carboxílicos, ácidos 7-alquil(inferior)-5-(R⁸)-xantona-2-carboxílicos y ácidos 7-alcoxi(inferior)-5-(R⁸)-xantona-2-carboxílicos, donde R⁸ es sulfamoylo; N-monoalquil(inferior)sulfamoylo o N,N-dialquil(inferior)sulfamoylo; representados respectivamente por las siguientes fórmulas:

15



20



25

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; donde R⁸ es el definido anteriormente y cada uno de los radicales R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² es alquilo inferior.

30

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

1 festaciones alérgicas, como los producidos por las reacciones
alérgicas antígeno-anticuerpo. En el alivio de estos síntomas,
el método de la invención sirve para inhibir los efectos de
la reacción alérgica cuando se administran los compuestos en
5 una cantidad efectiva. Aunque no pretendemos quedar ligados
por ningún mecanismo teórico de acción, se cree que el método
de la invención actúa inhibiendo la liberación y/o la acción
de los productos tóxicos, v.g. histamina, 5-hidroxitriptamina,
sustancia de liberación lenta (SRS-A) y otras, que son produ-
10 cidas 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,
20 son útiles en el tratamiento de los estados en los que pueden
estar indicados estos agentes como, por ejemplo, en los trastornos
renales y cardíacos.

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,
30 res, amidas o sales como ingrediente esencial.

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

 En la práctica del método de esta invención, se adminis-
tra una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o
10 de las composiciones farmacéuticas de la misma, definidas
anteriormente, por cualquiera de los métodos habituales y acep-
tables conocidos en la técnica, ya sean solos o en combinación
con otro compuesto o compuestos de esta invención o con otros
agentes farmacéuticos, como antibióticos, agentes hormonales,
15 etc. Estos compuestos o composiciones pueden ser administrados,
por lo tanto, por vía oral, tópica, parenteral o por inhala-
ción y en forma de dosis sólidas, líquidas o gaseosas, inclui-
das las tabletas, suspensiones y aerosoles, como se discutirá
con más detalle más adelante. La administración puede ser rea-
20 lizada en una sola forma de dosis unidad con terapia continua
o en dosis únicas con terapia libre. En las realizaciones pre-
feridas, el método de esta invención se pone en práctica cuan-
do se requiere específicamente el alivio de los síntomas o
quizá son inminentes; sin embargo, este método también es prac-
25 ticado útilmente como tratamiento continuo o porfiláctico.

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

1 dentro de un amplio intervalo. En general, una cantidad efecti-
va oscila entre 0,005 y 100 mg aproximadamente por kg de peso
corporal por día y preferiblemente entre alrededor de 0,01 y
5 una cantidad efectiva de acuerdo con la invención oscila ge-
neralmente entre alrededor de 0,5 y 7000 mg por día y por in-
dividuo.

Los vehículos farmacéuticos útiles para la preparación
de las composiciones de la invención pueden ser sólidos, lí-
10 quidos o gases. Por lo tanto, las composiciones pueden adoptar
la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, preparados
de liberación prolongada, soluciones, suspensiones, elixires,
aerosoles y similares. Los vehículos pueden ser seleccionados
entre los diversos aceites incluidos los de petróleo, de ori-
15 gen animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de caca-
huet, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y si-
milares. Los vehículos líquidos preferidos, especialmente para
soluciones inyectables, son agua, solución salina, dextrosa
acuosa y glicoles. Los excipientes farmacéuticos adecuados
20 son almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, ge-
latina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico, gel de síli-
ce, estearato magnésico, estearato sódico, monoestearato de
glicerilo, cloruro sódico, leche descremada desecada, glicerol,
propilenglicol, agua, etanol y similares. Los vehículos far-
25 macéuticos adecuados y su formulación están descritos en
"Remingtons Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. Estas
composiciones contendrán, en cualquier caso, una cantidad efec-
tiva del compuesto activo junto con una cantidad adecuada de
vehículo con objeto de preparar la forma de dosificación apro-
30 piada para la administración correcta al paciente.

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

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

Esquema de reacción A

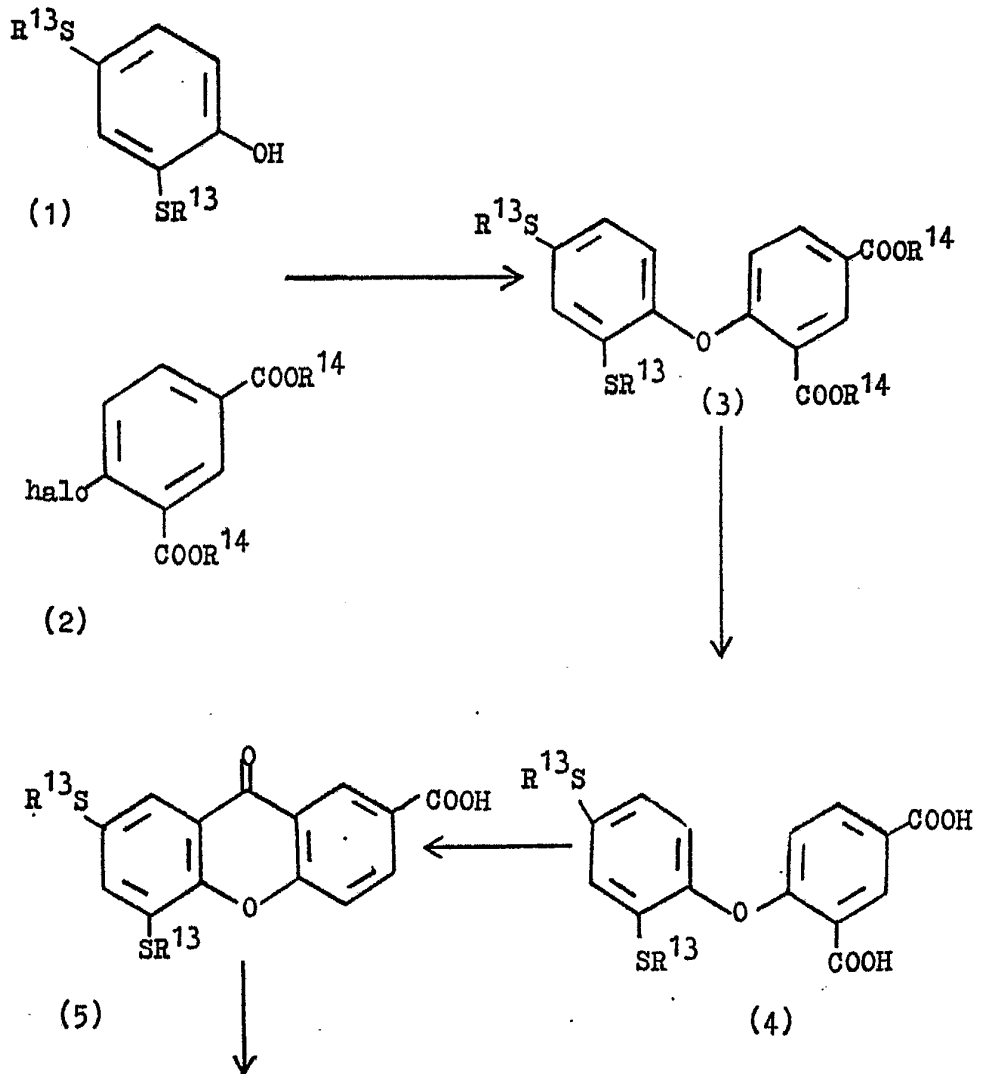
10

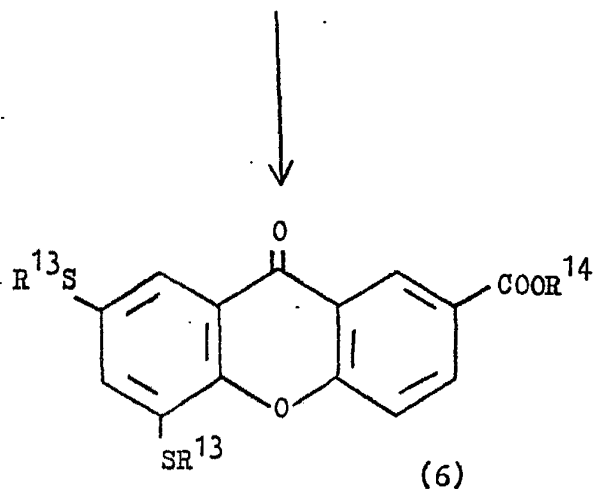
15

20

25

30





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

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

20 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-(feniloxi o,p-disustituído)benzeno (3).

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

30 La reacción consume las sustancias reaccionantes sobre la base de un mol del fenol sustituido por mol del dicarbocar-

1 boxi(inferior)halobenceno por medio mol de óxido cuproso. Sin
embargo, las cantidades de sustancias reaccionantes a emplear
no son críticas, obteniéndose cierta cantidad del compuesto
deseado (3) cuando se emplea cualquier proporción de las mis-
5 mas. En las realizaciones preferidas, la reacción se lleva a
cabo haciendo reaccionar alrededor de 1 a 3 moles del fenol
sustituído con alrededor de 1 a 1,2 moles del dicarboxi-
(inferior)halobenceno en presencia de 0,5 a 0,6 moles aproxi-
madamente del óxido cuproso. El medio de reacción orgánico
10 inerte, si se emplea, se utiliza en cantidades de disolvente.

A continuación el compuesto preparado (3) es hidroliza-
do en medio básico para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-
4-(feniloxi o,p-disustituído)benceno (4). Las condiciones de
hidrólisis básica pueden ser cualquiera de las empleadas con-
15 vencionamente en la técnica. En general, la reacción de hi-
drólisis se lleva a cabo utilizando un hidróxido de metal al-
calino a unos 50-90°C y durante un periodo de tiempo suficien-
te para completar la reacción, que oscila entre unos 15 a 60
minutos, preferiblemente en presencia de medios de reacción
20 orgánicos inertes como los normalmente empleados en las reac-
ciones químicas orgánicas de este tipo, v.g. soluciones alca-
nólicas acuosas. Aunque se requieren dos moles de la base por
mol de compuesto (3), las cantidades empleadas no son críti-
cas para producir la hidrólisis deseada. Preferiblemente se
25 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
cantidades de disolvente.

El compuesto diácido así preparado (4) es después ci-
30 clado con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido sul-

1 fúrico, 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,
5 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
temperaturas comprendidas entre 60 y 180°C durante un perio-
do de tiempo suficiente para completar la reacción que osci-
10 la entre unos 15 minutos y 90 minutos.

Aunque la reacción consume las sustancias reaccionan-
tes sobre la base de un mol de compuesto (4) por mol de reac-
tivo de ciclación, la reacción puede ser efectuada utilizan-
do cualquier proporción de sustancias reaccionantes. Sin em-
15 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).

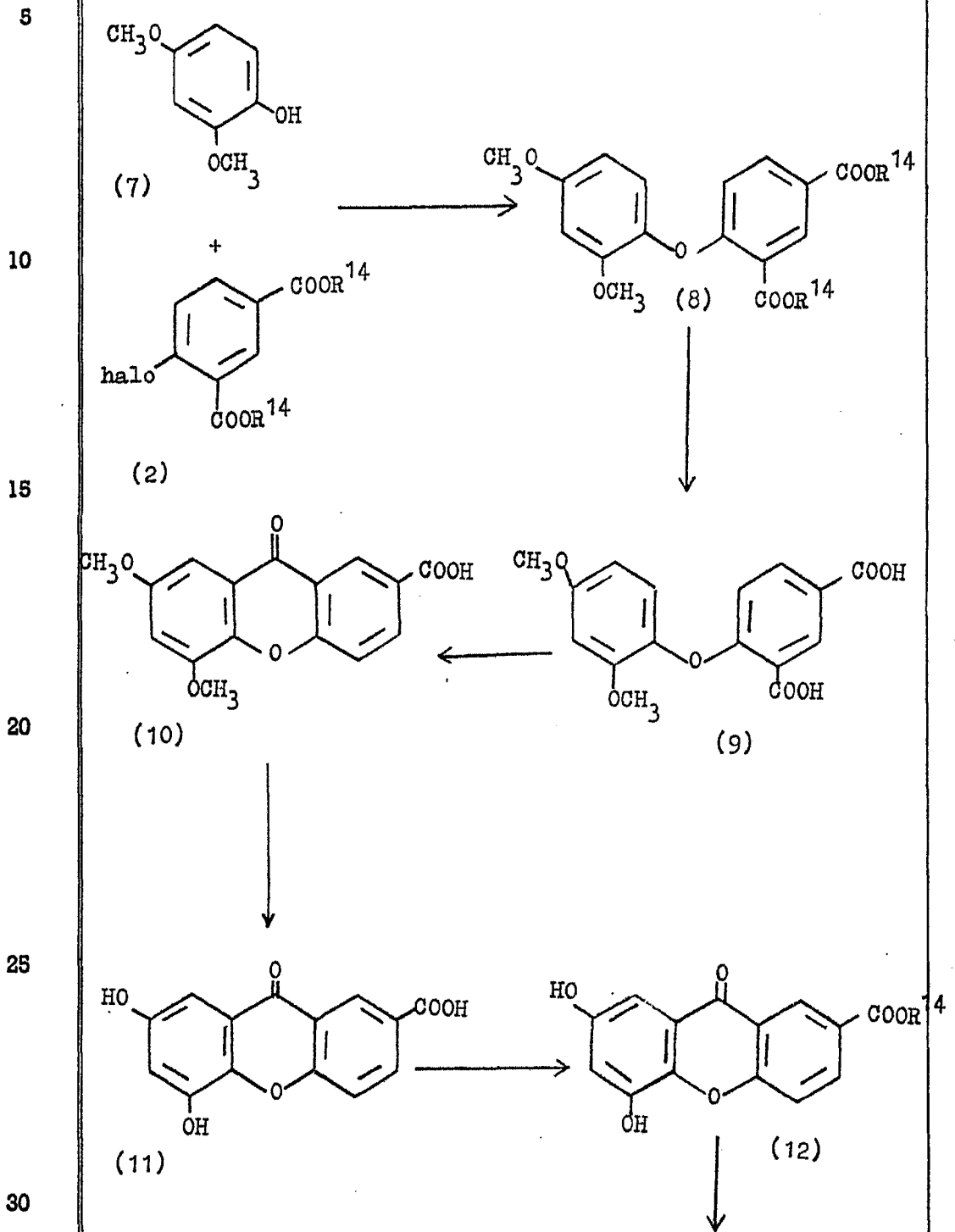
Los ácidos 5,7-dialquil(inferior)tio-xantona-2-carboxí-
licos (5) así preparados son después esterificados (R¹⁴) para
20 dar los compuestos (6) y estos últimos son oxidados seguido
de hidrólisis del éster o bien los compuestos (5) son oxida-
dos para dar los compuestos de ácido 5,7-di(alquil(inferior)-
sulfinil)- y 5,7-di(alquil(inferior)sulfonyl)-xantona-2-carbo-
xílico.

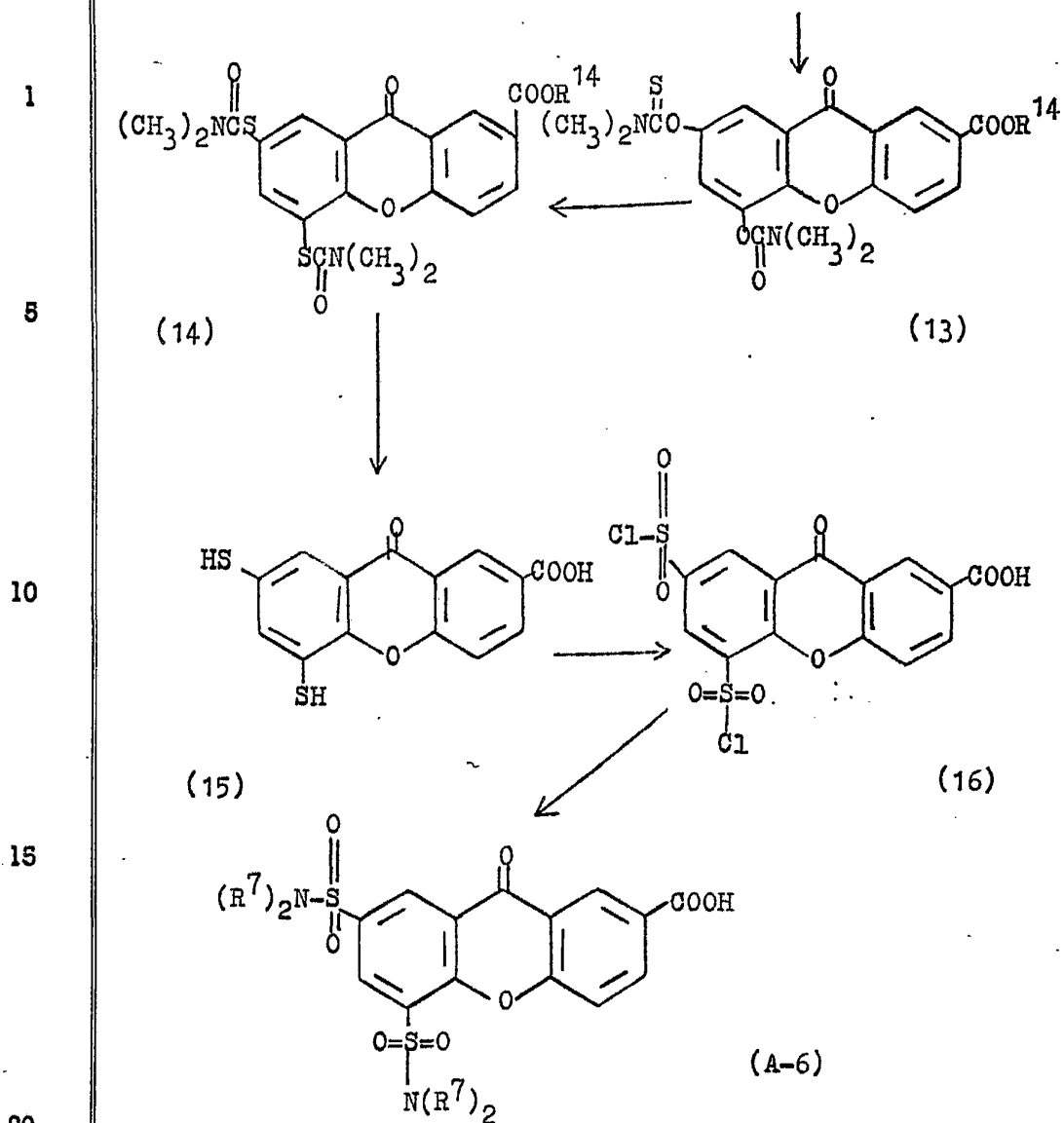
25 La esterificación (5→6) se lleva a cabo con diazoalca-
no etéreo o con un alcohol inferior en presencia de trazas de
ácido sulfúrico a reflujo. La hidrólisis de los ésteres, si
es necesaria, se realiza en la forma antes descrita para la
conversión de los compuestos 3→4.

30 Algunos de los compuestos de esta invención pueden ser

1 preparados mediante el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción B





donde halo, R^7 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, co-

1 mo un hidruro de metal alcalino, en un medio de reacción lí-
quido 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
5 temperaturas comprendidas entre unos 20° y 100°C, preferible-
mente entre unos 60° y 80°C y durante un periodo 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 de 2,2 a 3,0 mo-
10 les de cloruro de dialquiltiocarbamoilo por mol de compues-
to (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-
15 te un periodo de tiempo que oscila entre una y ocho horas
aproximadamente y en presencia de un medio orgánico como sul-
folano, nitrobenzeno, trietilenglicol, etc, que preferible-
mente se emplea en cantidades disolventes, para dar los com-
puestos (14).

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

25 Los compuestos (15) se tratan con un exceso de cloro
en condiciones ácidas para formar los compuestos (16). Esta
reacción se lleva a cabo empleando un pH de 1 aproximadamente
mediante el uso de ácido clorhídrico, opcionalmente en solu-
ción en ácido acético. La reacción se lleva a cabo además a
30 temperaturas comprendidas entre unos 20 y 100°C, preferible-
mente entre 50° y unos 60°C y durante un periodo de tiempo

1 suficiente para completar la reacción, que oscila entre 2 y
12 horas aproximadamente.

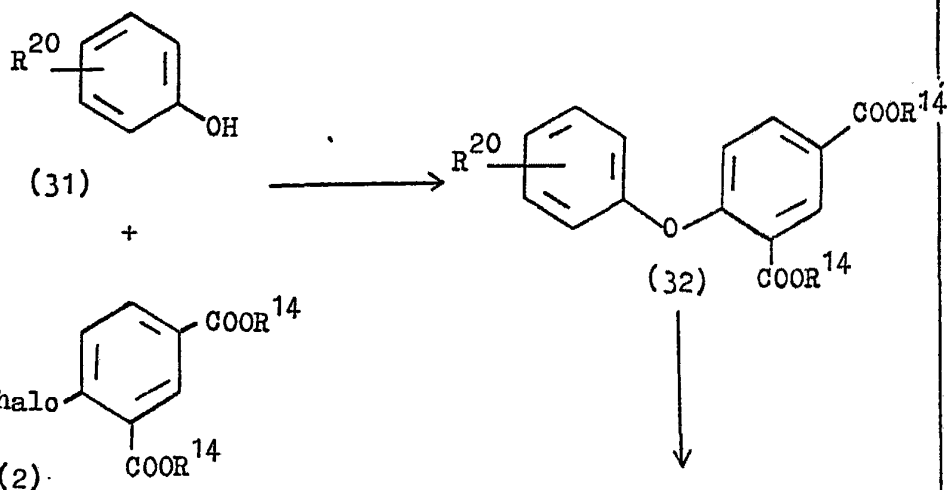
Los compuestos (16) pueden ser tratados con amoniaco,
monoalquil(inferior)amina o dialquil(inferior)amina para dar
5 los compuestos 5,7-disulfamofílicos, -di(monoalquil(inferior))
sulfamofílicos y -di(dialquil(inferior))sulfamofílicos del áci-
do (A-6). Esta reacción se lleva a cabo a temperaturas com-
prendidas entre unos 0° y unos 80°C, preferiblemente entre
20° y unos 30°C durante un periodo de tiempo suficiente pa-
10 ra completar la reacción que oscila entre una y ocho horas
aproximadamente. En las realizaciones preferidas, la reacción
se lleva a cabo empleando alrededor de 10 a 20 moles de amina
por mol de compuesto (16). Esta reacción se lleva a cabo ade-
más en un medio de reacción orgánico como los descritos ante-
riormente, preferiblemente tetrahidrofurano, dioxano, dimetil
15 sulfóxido, etc.

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

20

Esquema de reacción C

25



30

1

5

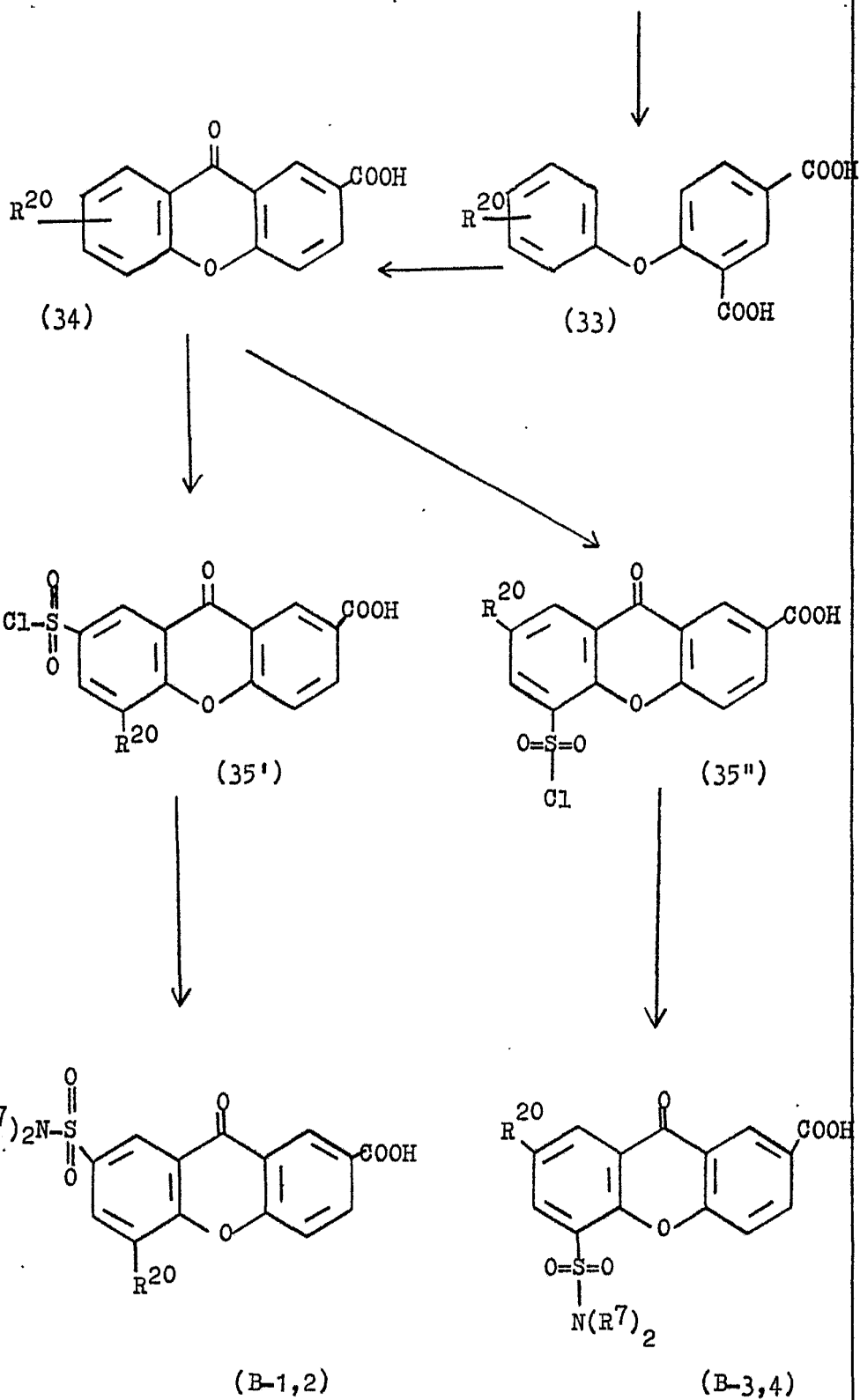
10

15

20

25

30



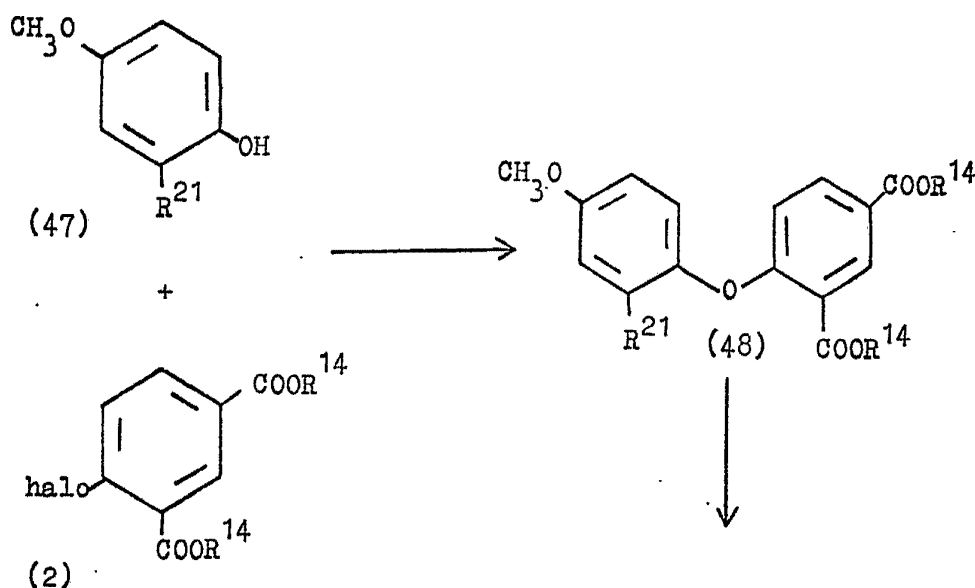
1 donde halo, R^{14} y R^7 son los definidos anteriormente y R^{20}
es alquilo inferior o alcoxi inferior.

5 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, los com-
puestos 5- o 7-alquilo inferior o alcoxi inferior (34) se pre-
paran en la forma descrita en el esquema de reacción A para
los compuestos 1→6. A continuación se preparan los compues-
tos 5- o 7-clorosulfonílicos (35') y (35'') por tratamiento de
(34) con ácido clorosulfónico. Esta reacción se lleva a cabo
10 convenientemente en un exceso de reactivo, a una temperatura
comprendida entre 100° y 150°C aproximadamente y durante un
periodo de 2 a 4 horas aproximadamente. En las realizaciones
preferidas, se emplean unas cantidades de ácido clorosulfóni-
co comprendidas entre 10 y 25 moles aproximadamente por mol
de compuesto de partida.

15 Después los compuestos (35') y (35'') se convierten en
los compuestos sulfamilo (B-3,4), como se ha descrito ante-
riormente para la preparación de los compuestos (A-6).

Esquema de reacción D

20



1

5

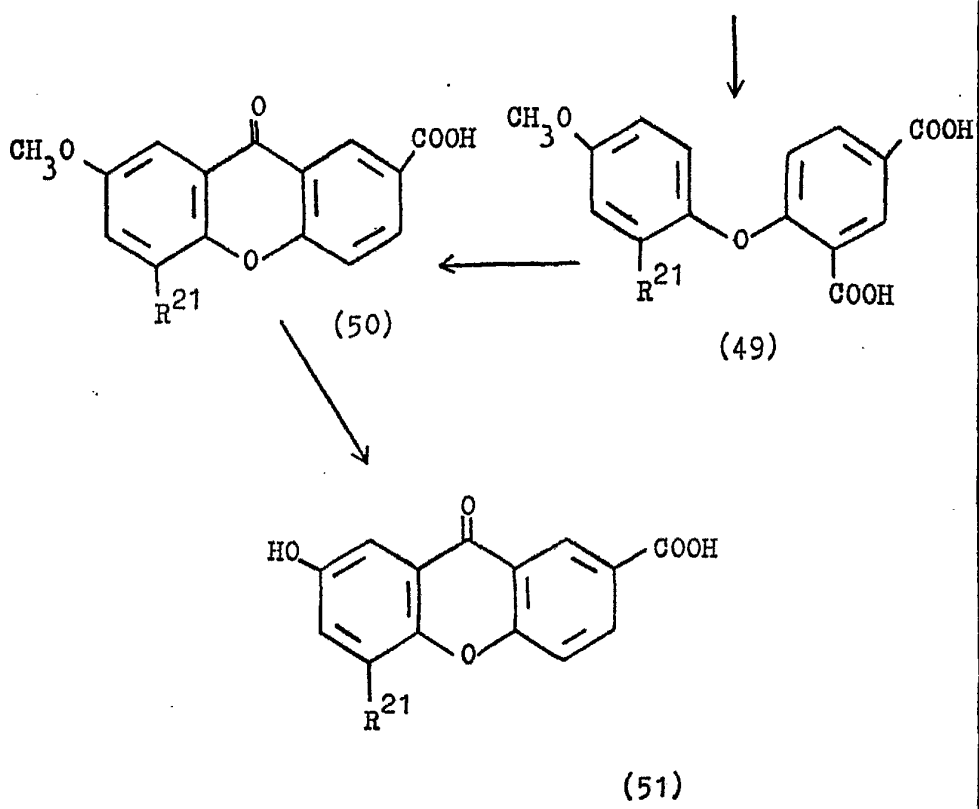
10

15

20

25

30



donde R^{21} 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-(clorosulfonil)benzoico. Este es reducido al compuesto dimercapto correspondiente con cinc y cloruro de hidrógeno en ácido acético. El compuesto resultante es dialqu

1 lado 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)ben-
5 zoico. Este último es descarboxilado calentándolo en presen-
cia de cobre y quinoleína y el compuesto resultante es hidro-
lizado selectivamente con hidrocioruro de piridina o con bro-
muro de hidrógeno en ácido acético para dar el o,p-di(alquil-
(inferior)tio)fenol.

10 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 dime-
tilformamida para dar el correspondiente compuesto dialcoxi.
Este último es tratado en condiciones de Baeyer-Villiger con
15 un perácido, por ejemplo ácido peracético o m-cloroperbenzoi-
co, en cloroformo que contiene ácido p-toluensulfónico para
dar 1-acetoxi-2,4-dialcoxibenceno. Este último es hidrolizado
para dar los compuestos o,p-dialcoxi(inferior)fenólicos.

20 Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos de es-
ta 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
ambiente o con el alcohol inferior deseado, en presencia de
25 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-
lisis del grupo protector del éster así formado con ácido di-
30 luído. En la serie sulfo, los ésteres carboxílicos se prepa-
ran preferiblemente con el alcohol inferior deseado en ausen-

1 cia de un catalizador ácido.

 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-
5 alquilamina, dialquilaminoalquilamina, alcoxialquilamina o
fenetilamina. En la serie alquil(inferior)sulfinilo, las ami-
das de ácidos carboxílicos se preparan preferiblemente en la
correspondiente fase de alquil(inferior)tio, seguido de oxi-
dación de las mismas, como ya se ha descrito.

10 Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos se pre-
paran por tratamiento de los ácidos correspondientes con una
base farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas
derivadas de estas bases farmacéuticamente aceptables son las
de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales fe-
15 rrosas, férricas, sales de cinc, manganosas, de aluminio, man-
gánicas, sales de trimetilamina, trietilamina, tripropilamina,
 β -(dimetilamino)etanol, trietanolamina, β (dietilamino)etanol,
arginina, lisina, histidina, N-etilpiperidina, hidrabamina,
colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina,
20 teobromina, purinas, piperazina, piperidina, resinas poliamí-
nicas, cafeína y procaína. La reacción se lleva a cabo en una
solución acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgá-
nico inerte, miscible con agua, a una temperatura de alrededor
de 0°C a 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente. Los
25 disolventes orgánicos inertes típicos, miscibles con agua, son
etanol, metanol, isopropanol, butanol, acetona, dioxano o te-
trahidrofurano. Cuando se preparan sales de metales divalen-
tes, como las sales de calcio o magnesio de los ácidos, el áci-
do libre inicial se trata con alrededor de medio equivalente
30 molar de base farmacéuticamente aceptable. Cuando se preparan

1 las sales de aluminio de los ácidos, se emplea alrededor de
1/3 equivalentes molares de la base farmacéuticamente acep-
table.

5 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 clo-
ruro magnésico, respectivamente, en solución acuosa, sola o
en combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible con
10 agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C aproxi-
madamente.

15 En la realización preferida de esta invención, las sales
de aluminio de los ácidos se preparan tratando los ácidos con
1/3 equivalentes molares como mínimo de un alcóxido de alumi-
nio, como trietóxido de aluminio, tripropóxido de aluminio y
similares, en un disolvente hidrocarbonado, como benceno, xi-
leno, ciclohexano y similares, a una temperatura comprendida
entre unos 20°C y 115°C.

20 En esta memoria y en las reivindicaciones, por el térmi-
no "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, sec-
25 pentilo, terc-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopent-
tilo. Por el término "alcoxi inferior" se entiende el grupo
"O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el definido
anteriormente.

30 Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxicas y
farmacéuticamente aceptables" se entienden, respectivamente,

1 un éster alquílico o glicerólico; una amida no sustituida o
monoalquilamida, dialquilamida, dialquilaminoalquilamida,
alcoxialquilamida o fenetilamida y una sal como la definida
anteriormente.

5 El término "acilo carboxílico", en el sentido utilizado
aquí, se refiere a los grupos acilo fisiológicamente acepta-
bles, convencionalmente empleados en la técnica farmacéutica,
preferiblemente acilo carboxílico hidrocarbonado. Entre estos
10 se encuentran los grupos acetato, propionato, butirato, tri-
metilacetato, valerato, metiletilacetato, caproato, terc-bu-
tilacetato, 3-metilpentanoato, enantato, caprilato, trietil-
acetato, pelargonato, decanoato, undecanoato, benzoato, fenil-
acetato, difenilacetato, ciclopentilpropionato, metoxiaceta-
15 to, aminoacetato, dietilaminoacetato, tricloroacetato, β -clo-
ropropionato, biciclo [2.2.2]octano-1-carboxilato, adamantato,
fosfato dihidrógeno, dibencilfosfato, sodioetilfosfato, sodio
sulfato, sulfato y similares.

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

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

EJEMPLO 1

25 A) Se calienta a 160°C una mezcla de 4,188 g de 1,3-
dicarbometoxi-4-bromobenceno, 3,2 g de o,p-di(metiltio)fenol
y 1,32 g de óxido cuproso en 20 ml de dimetilacetamida y se
mantiene a esta temperatura agitando bajo atmósfera de nitró-
geno. Cuando la cromatografía en capa delgada indica que la
30 reacción es prácticamente completa, la mezcla de reacción
se diluye con agua y se extrae con éter dietílico/cloruro de

1 metileno (3:1). Los extractos se cromatografían sobre 150 g de alúmina y las fracciones uniformes se combinan para dar 1,3-dicarbometoxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno.

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

10 C) Se agitan a 80°C durante una hora 2,5 g de 1,3-dicarboxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno en 20 ml de 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 minutos. La mezcla se enfría y filtra, lavando el precipitado con 15 agua y después recristalizando en ácido acético para dar ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico.

El procedimiento anterior puede ser puesto en práctica utilizando otro compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halogenado de partida, tal como 1,3-dicarbometoxi-4-cloro (o yodo) 20 benceno, 1,3-dicarboetoxi-4-flúorbenceno, 1,3-dicarboetoxi-4-bromobenceno y similares, con resultados análogos. Análogamente, el procedimiento anterior puede ser practicado utilizando otro 2,4-dialquil(inferior)tiofenol de partida para preparar 25 los correspondientes ácidos 5,7-di(alkuil(inferior)tio)-xantona-2-carboxílicos, v.g. ácido 5,7-di(etiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(isobutiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(sec-butiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(terc-butiltio)-xantona-2-carbo 30

1 xílico, ácido 5,7-di(n-pentiltio)-xantona-2-carboxílico y
ácido 5,7-di(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 2

5 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
periodo de tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre una
mezcla de ácido clorhídrico diluído y hielo y la mezcla resul-
10 tante se extrae con acetato de etilo. Los extractos se filtran
a través de alúmina para dar 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carbo-
xilato de metilo, que puede ser recristalizado en metanol.

15 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 procedi-
miento anterior, se preparan los correspondientes ésteres al-
quílicos inferiores de estos compuestos.

EJEMPLO 3

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

25 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-
tico. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfría, se dilu-
ye con agua y se filtra. El precipitado se lava y seca para
dar ácido 5,7-dihidroxixantona-2-carboxílico.

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

Se prepara 5,7-dihidroxixantona-2-carboxilato de meti-

1 lo a partir del ácido por el procedimiento del Ejemplo 2.

5 A una solución de 6,2 g de 5,7-dihidroxixantona-2-carboxilato de metilo en 100 ml de dimetilformamida se añade 1 g de hidruro sódico. La mezcla se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después se añaden 3 g de cloruro de dimetiltiocarbamoilo y la mezcla resultante se agita a 70°C durante 6 horas y después a la temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación la mezcla se vierte en 200 ml de agua conteniendo 1 ml de ácido acético, la mezcla resultante se filtra y el sólido se seca para dar 5,7-di(dimetiltiocarbamoilo)-xantona-2-carboxilato de metilo.

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

20 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 %. Transcurrido este tiempo, se añaden 250 ml de agua y la mezcla se trata con carbón activo, se filtra y acidula. El producto se separa por filtración y seca para dar ácido 5,7-di-mercapto-xantona-2-carboxílico.

30

1

EJEMPLO 4

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

5

10

EJEMPLO 5

Se agita a la temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 1 g de ácido 5,7-diclorosulfonilxantona-2-carboxílico, 2 ml de amoníaco acuoso concentrado y 20 ml de dioxano. Después la mezcla se diluye con agua, se acidula y el sólido se separa por filtración y seca para dar ácido 5,7-di(sulfamoil)-xantona-2-carboxílico.

15

Utilizando una amina primaria, como metilamina y etilamina, o una amina secundaria, como dimetilamina y dietilamina, en lugar del amoníaco en el método anterior, se obtienen los correspondientes productos C-5,7-di(N-monoalquil(inferior)sulfamoílico) y di(N,N-dialquil(inferior)sulfamoílico), por ejemplo:

20

ácido 5,7-di(metilsulfamoil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di(n-propilsulfamoil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di(isopropilsulfamoil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di(dimetilsulfamoil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di(dietilsulfamoil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di(di-n-propilsulfamoil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di(di-isopropilsulfamoil)-xantona-2-carboxílico,
ácido 5,7-di(di-etilsulfamoil)-xantona-2-carboxílico, etc.

25

30

EJEMPLO 6

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

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

De forma similar se preparan los siguientes compuestos:

ácido 5-etil-7-clorosulfonilxantona-2-carboxílico

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

15 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 Los compuestos así preparados se tratan por los proce-
dimientos del Ejemplo 5 para dar los correspondientes compues-
tos sulfamoilo, v.g.:

ácido 5-metil-7-sulfamoilxantona-2-carboxílico

ácido 5-etil-7-sulfamoilxantona-2-carboxílico

25 ácido 5-n-propil-7-sulfamoilxantona-2-carboxílico

ácido 5-isopropil-7-sulfamoilxantona-2-carboxílico

ácido 5-metoxi-7-sulfamoilxantona-2-carboxílico

ácido 5-etoxi-7-sulfamoilxantona-2-carboxílico

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

30 ácido 5-isopropoxi-7-sulfamoilxantona-2-carboxílico

- 1 ácido 5-metil-7-metilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-etil-7-metilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-n-propil-7-metilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-isopropil-7-metilsulfamoilxantona-2-carboxílico
5 ácido 5-metoxi-7-metilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-etoxi-7-metilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-n-propoxi-7-metilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-isopropoxi-7-metilsulfamoilxantona-2-carboxílico, etc.
ácido 5-metil-7-dimetilsulfamoilxantona-2-carboxílico
10 ácido 5-etil-7-dimetilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-n-propil-7-dimetilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-isopropil-7-dimetilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-metoxi-7-dimetilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-etoxi-7-dimetilsulfamoilxantona-2-carboxílico
15 ácido 5-n-propoxi-7-dimetilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-isopropoxi-7-dimetilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
etc.

EJEMPLO 7

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

- ácido 5-sulfamoil-7-metilxantona-2-carboxílico
ácido 5-sulfamoil-7-etilxantona-2-carboxílico
25 ácido 5-sulfamoil-7-n-propilxantona-2-carboxílico
ácido 5-sulfamoil-7-isopropilxantona-2-carboxílico
ácido 5-sulfamoil-7-metoxixantona-2-carboxílico
ácido 5-sulfamoil-7-etoxixantona-2-carboxílico
ácido 5-sulfamoil-7-n-propoxixantona-2-carboxílico
30 ácido 5-sulfamoil-7-isopropoxixantona-2-carboxílico

- 1 ácido 5-metilsulfamoil-7-metilxantona-2-carboxílico
ácido 5-metilsulfamoil-7-etilxantona-2-carboxílico
ácido 5-metilsulfamoil-7-n-propilxantona-2-carboxílico
ácido 5-metilsulfamoil-7-isopropilxantona-2-carboxílico
5 ácido 5-metilsulfamoil-7-metoxixantona-2-carboxílico
ácido 5-metilsulfamoil-7-etoxixantona-2-carboxílico
ácido 5-metilsulfamoil-7-n-propoxixantona-2-carboxílico
ácido 5-metilsulfamoil-7-isopropoxixantona-2-carboxílico
10 ácido 5-dimetilsulfamoil-7-metilxantona-2-carboxílico
ácido 5-dimetilsulfamoil-7-etilxantona-2-carboxílico
ácido 5-dimetilsulfamoil-7-n-propilxantona-2-carboxílico
ácido 5-dimetilsulfamoil-7-isopropilxantona-2-carboxílico
ácido 5-dimetilsulfamoil-7-metoxixantona-2-carboxílico
ácido 5-dimetilsulfamoil-7-etoxixantona-2-carboxílico
15 ácido 5-dimetilsulfamoil-7-n-propoxixantona-2-carboxílico
ácido 5-dimetilsulfamoil-7-isopropoxixantona-2-carboxílico,
etc.

EJEMPLO 8

20 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 2, para dar ácidos 5-alquil(inferior) (o 7-alquil inferior)-7-hidroxi (o 5-hidroxi)-xantona-2-carboxílicos que son
25 útiles en la forma descrita en los ejemplos anteriores, véase el Ejemplo 3.

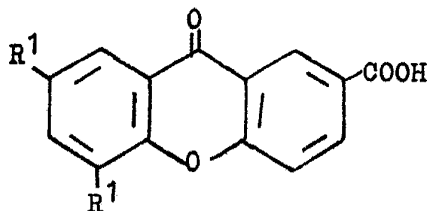
30 En los Ejemplos 7 a 10 de la Patente Principal número 404.790 se describe la preparación de los ésteres alquílicos inferiores, amidas y sales metálicas y orgánicas de los ácidos xantona-2-carboxílicos sustituidos y pueden emplearse pro-

1 cedimientos 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,
te, un método de preparación de composición farmacéutica y
5 un método de ensayo de los productos de esta invención.

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

REIVINDICACIONES

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



y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; donde o bien los grupos R^1 son iguales y están seleccionados entre un grupo de fórmula $-S(O)_2$ donde R es amino,

20 monoalquil(inferior)amino o dialquil(inferior)amino; o bien uno de los grupos R^1 está seleccionado entre alquilo inferior y alcoxi inferior y el otro grupo R^1 está seleccionado entre el grupo $-S(O)_2$, donde R es el definido anteriormente; cuyo

25 procedimiento consiste en:

30 1) tratar con amoníaco, una monoalquilamina o una dialquilamina un ácido 5,7-di(clorosulfonil)-xantona-2-carboxílico, un ácido 5-alkil- o -alcoxi-7-clorosulfonil-xantona-2-carboxílico o un ácido 5-clorosulfonil-7-alkil- o -alcoxi-xantona-2-carboxílico para dar los correspondientes ácidos 5,7-sul-

1 famoil-, 5,7-monoalquilsulfamoil- o 5,7-dialquilsulfamoil-
xantona-2-carboxílico, 5-alquil- o -alcoxi-7-sulfamoil-, -mo-
noalquilsulfamoil- o -dialquilsulfamoil-xantona-2-carboxíli-
co y 5-sulfamoil-, -monoalquilsulfamoil- o dialquilsulfamoil-
5 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.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que
10 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.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de treinta páginas meca-
nografiadas.

Madrid, 3 enero 1.975

BERNARDO UNGRIA

p.p.

20 

25

30