

Int. Cl.: C07D//A61K

14 MAR. 1977

NUMERO 433.626

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

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

RESIDENCIA: 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, Ca-

lifornia 94304, ESTADOS UNIDOS.

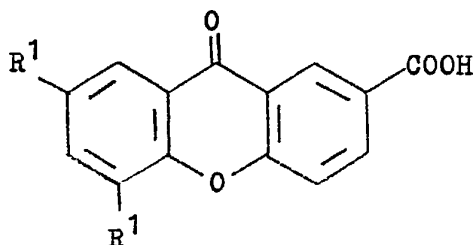
ENUNCIADO: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE
LA PATENTE PRINCIPAL Nº 404.790 POR:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDOS XANTO-
NA-2-CARBOXILICOS 5,7-DISUSTITUIDOS.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 431.794 del 8-1-74
l.a.

1 Esta memoria es una solicitud de primer certifica-
do de adición a la solicitud de patente española nº 404.790, presentada el
12 de Julio de 1972.

5 La presente solicitud está dirigida a ciertas modi-
ficaciones de la solicitud anterior nº 404.790. El concepto
original de la solicitud nº 404.790 involucra ciertos deriva-
dos del ácido xantona-2-carboxílico 5,7-disustituídos y pro-
cesos para la preparación de los mismos. Incluidos dentro del
campo de los compuestos cubiertos en esta invención son aque-
llos en los que uno de los sustituyentes es alquilo inferior o
10 alcoxi inferior, teniendo cada uno de 1 a 5 átomos de carbo-
no. En una elaboración adicional del concepto original hemos
descubierto una nueva clase de compuestos, relacionados estre-
chamente con los expuestos en la solicitud anterior, con por
15 lo menos las mismas, si no mejores, propiedades que los com-
puestos de la solicitud anterior. La nueva clase de compues-
tos de referencia son los derivados del ácido xantona-2-carbo-
xílico 5,7-disustituídos en los que uno de los sustituyentes
es alquilo o alcoxi, teniendo cada uno de 6 a 12 átomos de
20 carbono.

 Así, la presente invención está dirigida a los com-
puestos representados por la fórmula siguiente:



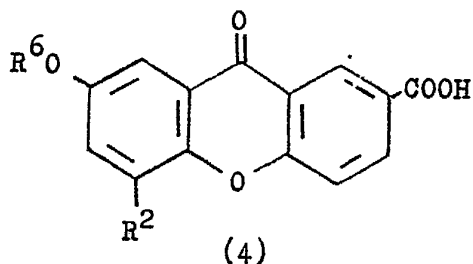
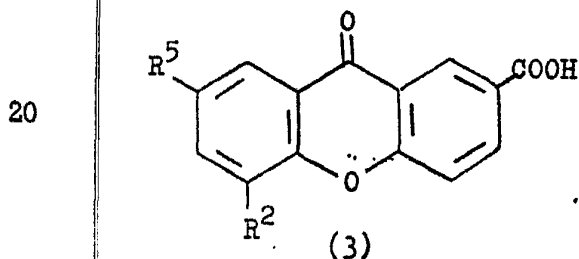
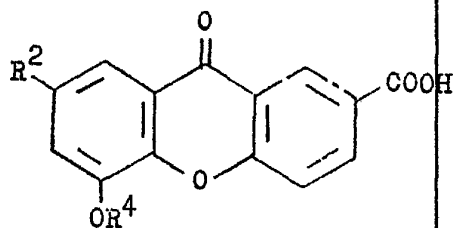
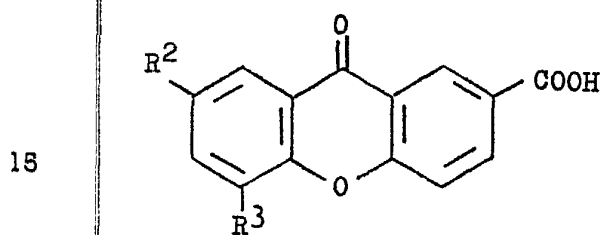
y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos, farmacéuticamente
aceptables;

30 donde uno de los grupos R¹ está seleccionado entre alquilo y

1 alcoxi, cada uno de 6 a 12 átomos de carbono y el otro grupo
R¹ es el grupo $\begin{matrix} -SO- \\ | \\ R \end{matrix}$ donde R es alquilo inferior.

5 Así incluidos dentro del alcance de la presente
invención están:

1) los ácidos 5-alquil(C₆-C₁₂)-7-(R²)-xantona-2-carboxílicos,
ácidos 5-alcoxi(C₆-C₁₂)-7-(R²)-xantona-2-carboxílicos, ácidos
7-alquil(C₆-C₁₂)-5-(R²)-xantona-2-carboxílicos y ácidos 7-al-
coxi-(C₆-C₁₂)-5-(R²)-xantona-2-carboxílicos, donde R² es alquil
10 (inferior)sulfinilo; representados respectivamente por las
fórmulas siguientes (1) a (4):



25 y los ésteres, amidas y sales no tóxicos, farmacéuticamente
aceptables de los mismos; donde R² es como se definió anterior-
mente y cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ es alquilo de 6 a 12 áto-
mos de carbono.

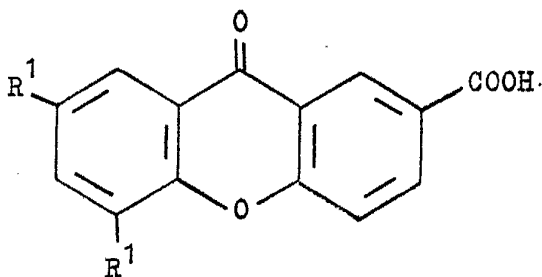
30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a
procesos para la preparación de los nuevos compuestos aquí des-
critos así como a ciertos compuestos descritos en la Solicitud
nº 404.790.

1 En un segundo aspecto, la presente invención está
dirigida hacia un método útil para aliviar síntomas asocia-
dos con manifestaciones alérgicas tales como las producidas
por reacciones alérgicas antígeno-anticuerpo. En el alivio de
5 estos síntomas, el método sirve para inhibir los efectos de
la reacción alérgica cuando los compuestos se administran en
una cantidad efectiva. Aunque no pretendemos quedar ligados
a ningún mecanismo de acción teórico, se supone que el método
opera por inhibición de la liberación y/o acción de los pro-
10 ductos tóxicos, v.g., histamina, 5-hidroxitriptamina, sustan-
cia de liberación lenta (SRS-A), y otras, las cuales son pro-
ducidas como resultado de una combinación del anticuerpo y
antígeno específicos (reacción alérgica). Estas propiedades
hacen a los compuestos objeto de la invención particularmente
15 útiles en el tratamiento de varios padecimientos alérgicos.

Los compuestos de la presente invención son también
relajantes de músculos lisos, v.g., dilatadores bronquiales y
son, por lo tanto, útiles en el tratamiento de condiciones en
las que tales agentes pueden estar indicados, como por ejem-
20 plo, en el tratamiento de constricción bronquial. Los compues-
tos de la presente invención son también vasodilatadores y por
lo tanto son útiles en el tratamiento de padecimientos en los
que pueden estar indicados dichos agentes, como por ejemplo en tras-
25 tornos renales y cardíacos.

Así, este aspecto de la presente invención se refie-
re a un método útil para inhibir los efectos de la reacción
alérgica que comprende la administración de una cantidad efec-
tiva de un compuesto seleccionado entre los representados por
la fórmula siguiente:

1



5

y los ésteres, amidas y sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables de los mismos; donde un grupo R^1 está seleccionado entre alquilo y alcoxi teniendo cada uno de 6 a 12 átomos de carbono y el otro grupo R^1 es el grupo $\begin{matrix} -SO- \\ | \\ R \end{matrix}$ donde R es alqui-

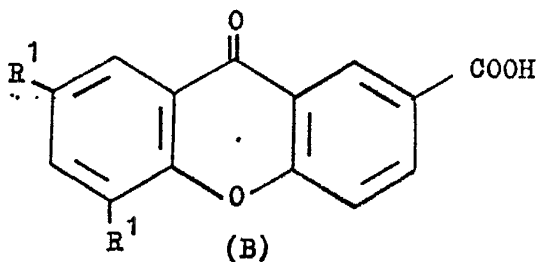
10

lo inferior o una composición no tóxica, farmacéuticamente aceptable que incorpora dichos ácidos, ésteres, amidas o sales como ingrediente esencial.

15

La presente invención, en un tercer aspecto, está dirigida a composiciones farmacéuticas útiles para inhibir los efectos de la reacción alérgica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado entre los representados por la fórmula siguiente:

20



25

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables;

donde un grupo R^1 está seleccionado entre alquilo y alcoxi teniendo cada uno de 6 a 12 átomos de carbono y el otro grupo R^1 es el grupo $\begin{matrix} -SO- \\ | \\ R \end{matrix}$ donde R es alquilo inferior, en mezcla con un

30

vehículo no tóxico, farmacéuticamente aceptable.

1 Al practicar el método de la presente invención,
una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención
o sus composiciones farmacéuticas, como se definieron anterior
mente, se administra por cualquiera de los métodos usuales y
5 aceptables conocidos en la técnica, ya sea solo o en combina-
ción con otro compuesto o compuestos de esta invención u otros
afentes farmacéuticos, tales como antibióticos, agentes hor-
monales, etc. Estos compuestos o composiciones se pueden admi-
nistrar por vía oral, tópica, parenteral o por inhalación y
10 en forma sólida, líquida o gaseosa, incluyendo tabletas, sus-
pensiones y aerosoles, como se expondrá después con más deta-
lle. La administración se puede efectuar en una sola dosis con
terapia continua o en una sola dosis con terapia libre. En las
realizaciones preferidas, el método de la presente invención
15 se practica cuando el alivio de síntomas es específicamente
requerido, o tal vez, inminente; sin embargo, el método pre-
sente se practica también con gran utilidad como un tratamien-
to continuo o profiláctico.

20 En vista de lo anterior, así como en consideración
al grado o severidad del padecimiento que está siendo tratado,
edad del individuo, etc., todos ellos factores determinables
por experimentación rutinaria por un experto en la técnica, la
dosis efectiva puede variar dentro de un amplio intervalo. Ge-
neralmente, una cantidad efectiva puede fluctuar aproximadamen-
25 te entre 0,005 y 100 mg/kg de peso corporal por día y de pre-
ferencia alrededor de 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal
por día. Dicho de otra forma, una cantidad efectiva de acuer-
do con esto varía generalmente entre 0,5 y 7000mg aproximadamen-
te por día y por individuo.

30 Los vehículos farmacéuticos útiles para la prepara-

1 ción de las composiciones aquí descritas pueden ser sólidos,
líquidos o gaseosos. Así, las composiciones pueden adoptar la
forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones
de efecto prolongado, soluciones, suspensiones, elixires,
5 aerosoles y similares. Los vehículos pueden seleccionarse entre
los diversos aceites incluyendo los de petróleo, de origen
animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuet,
aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los
vehículos líquidos preferidos, particularmente para solucio-
10 nes inyectables son agua, solución salina, dextrosa acuosa y
glicoles. Excipientes farmacéuticos adecuados son: almidón,
celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta,
harina de arroz, creta, gel de sílice, estearato de magnesio,
estearato sódico, monoestearato de glicerilo, cloruro sódico,
15 leche en polvo descremada, glicerol, propilenglicol, agua,
etanol y similares. Los vehículos farmacéuticamente adecuados
y sus formulaciones, están descritos en "Remingtons Pharmaceu-
tical Sciences" por E.W. Martin. Tales composiciones contenen-
drán, en cualquier caso, una cantidad efectiva del compuesto
20 activo junto con una cantidad adecuada del vehículo, a fin
de preparar la dosis apropiada para la correcta administra-
ción al paciente.

Los compuestos de la presente invención presentan
25 actividad como inhibidores de los efectos de la reacción alér-
gica como se determinó por pruebas indicativas de dicha acti-
vidad que implica anafilaxia cutánea pasiva, lo cual se des-
cribe sustancialmente, por ejemplo, por J. Goose y colabora-
dores, Immunology, 16, 749 (1969).

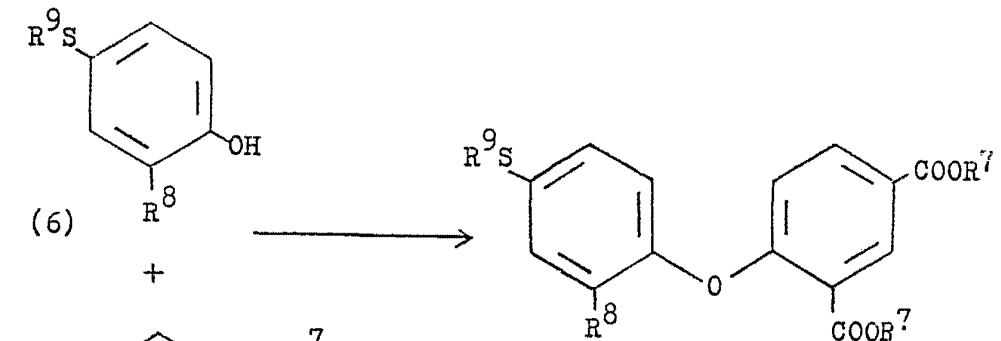
30 Algunos de los compuestos de la presente invención
pueden prepararse de acuerdo con la siguiente secuencia de

1

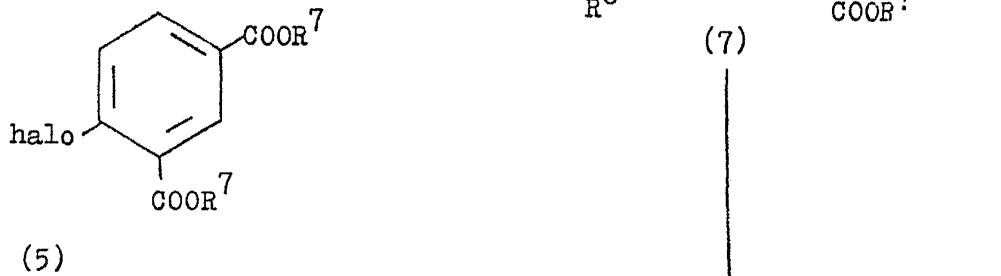
reacciones:

Secuencia A

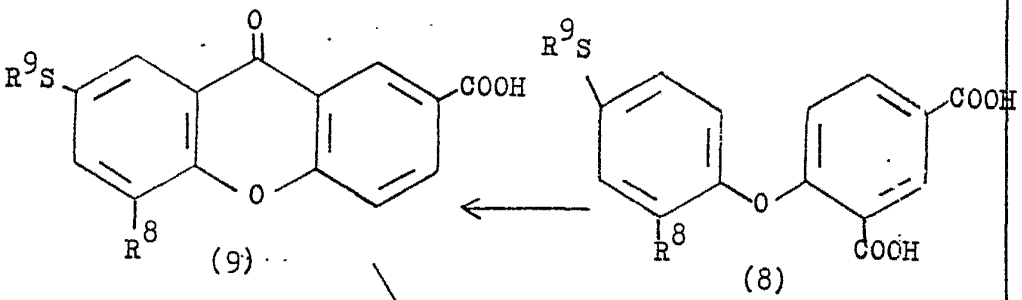
5



10

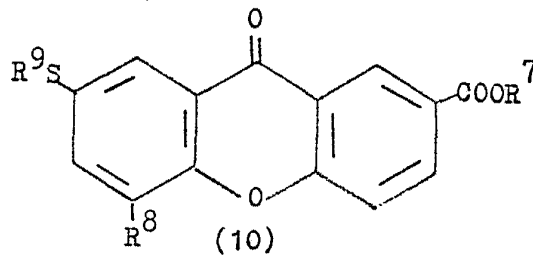


15



20

25



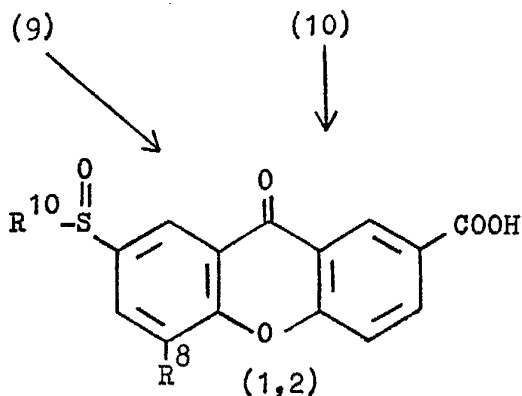
30

→ (1,2)

↓ (1,2)

1

5



10

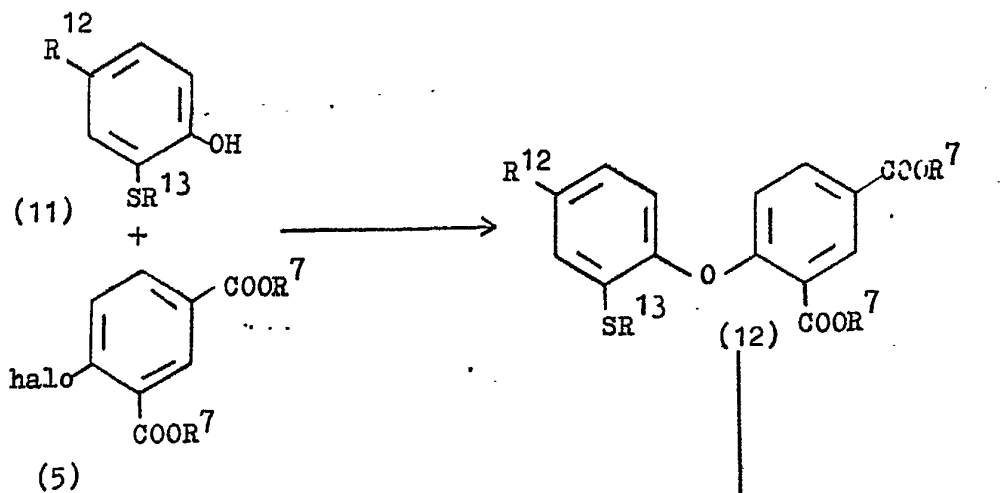
donde halo es bromo, cloro, fluoro y o d o., preferiblemente bromo; R⁷ es alquilo inferior, preferiblemente metilo, R⁸ es alquilo o alcoxi conteniendo de 6 a 12 átomos de carbono y R⁹ y R¹⁰ son alquilo inferior.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la siguiente secuencia de reacciones:

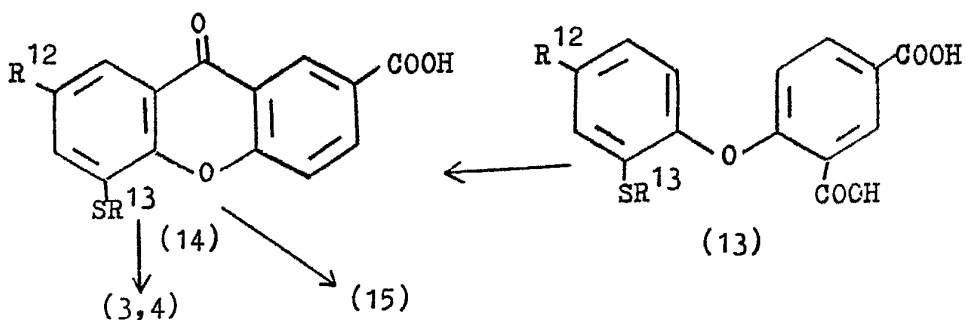
15

Secuencia B

20



25



30

1

5

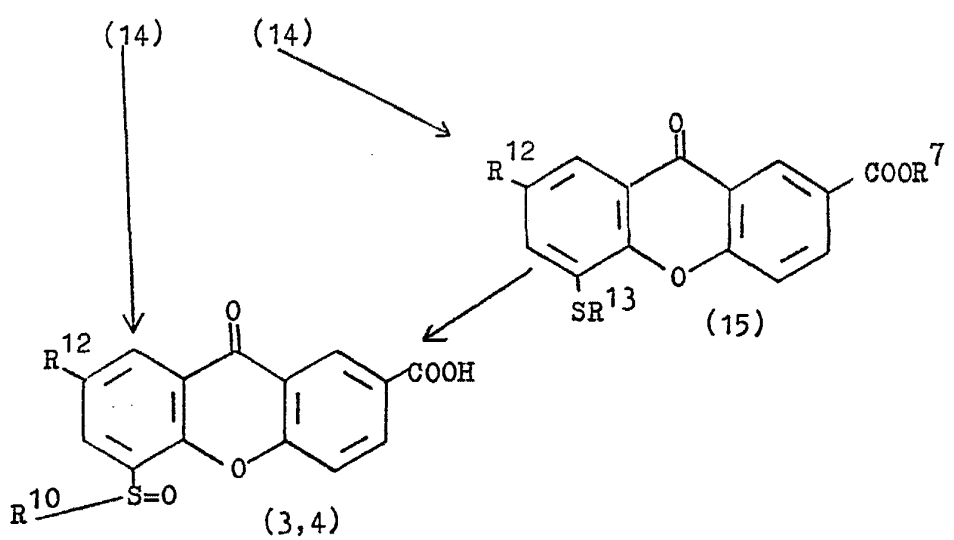
10

15

20

25

30

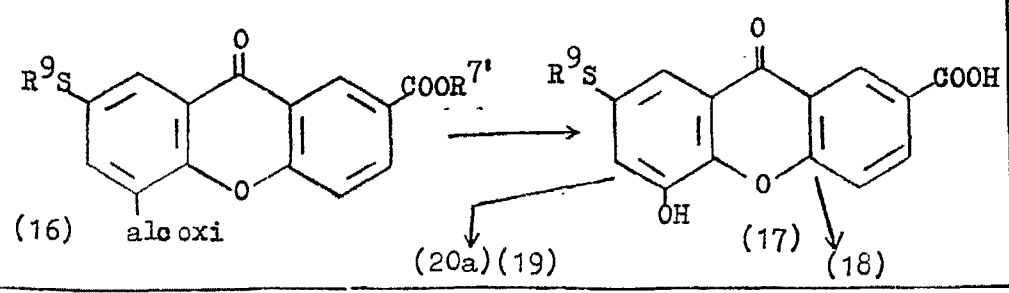


donde cada uno de los grupos halo, R^7 y R^{10} es como se describió anteriormente, R^{12} es alquilo o alcoxi conteniendo de 6 a 12 átomos de carbono; y R^{13} es alquilo inferior.

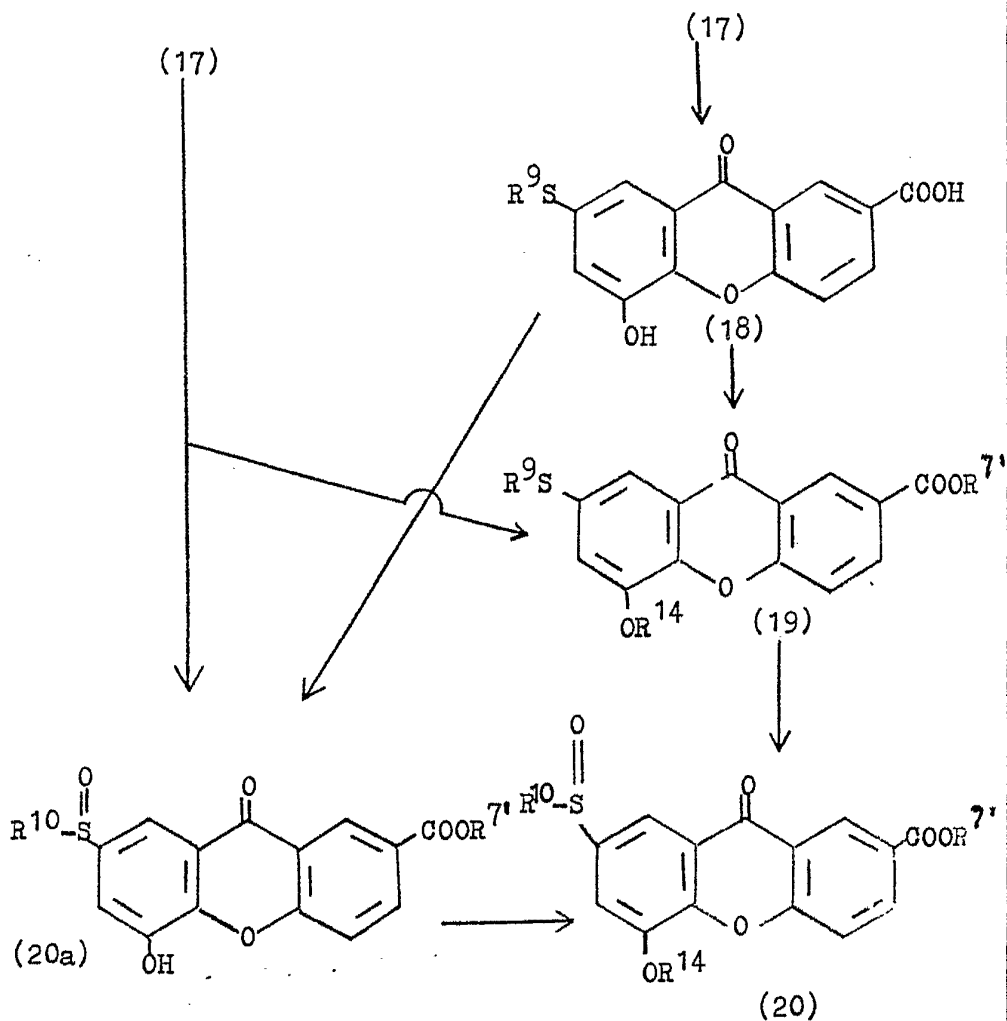
Con referencia a las secuencias de reacciones anteriores A y B, los 5-alquil- o alcoxi-7-alquiltio inferior compuestos (9) y los correspondientes 5-alquiltio inferior-7-alquil- o alcoxi compuestos (15) se preparan como se describió anteriormente con amplitud en nuestra solicitud de patente n° 404.790 y en los ejemplos posteriores. Después de esto, los productos respectivos se oxidan para obtener los sulfinil compuestos (1,2) y (3,4) ya sea directamente o a través de los ésteres de ácidos (10) y (15). como se describió ampliamente en nuestra solicitud anterior 404.790 y en los ejemplos que siguen.

Secuencia A'

Alternativamente, los compuestos de fórmula (2') se preparan de acuerdo con la siguiente secuencia de reacciones:



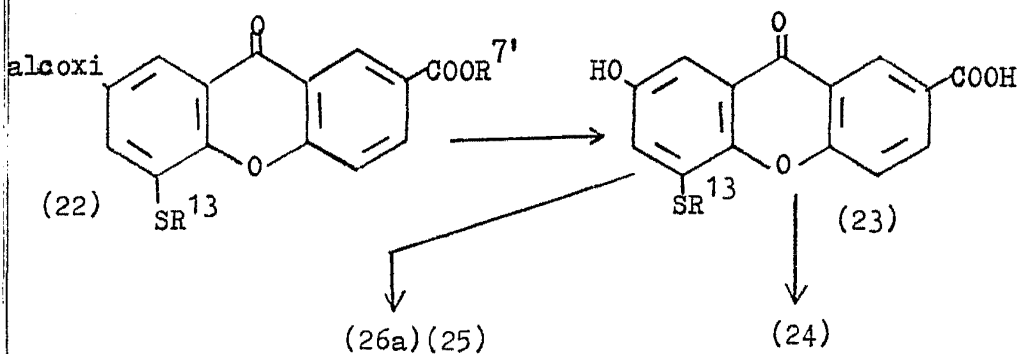
1
5
10
15
20
25
30

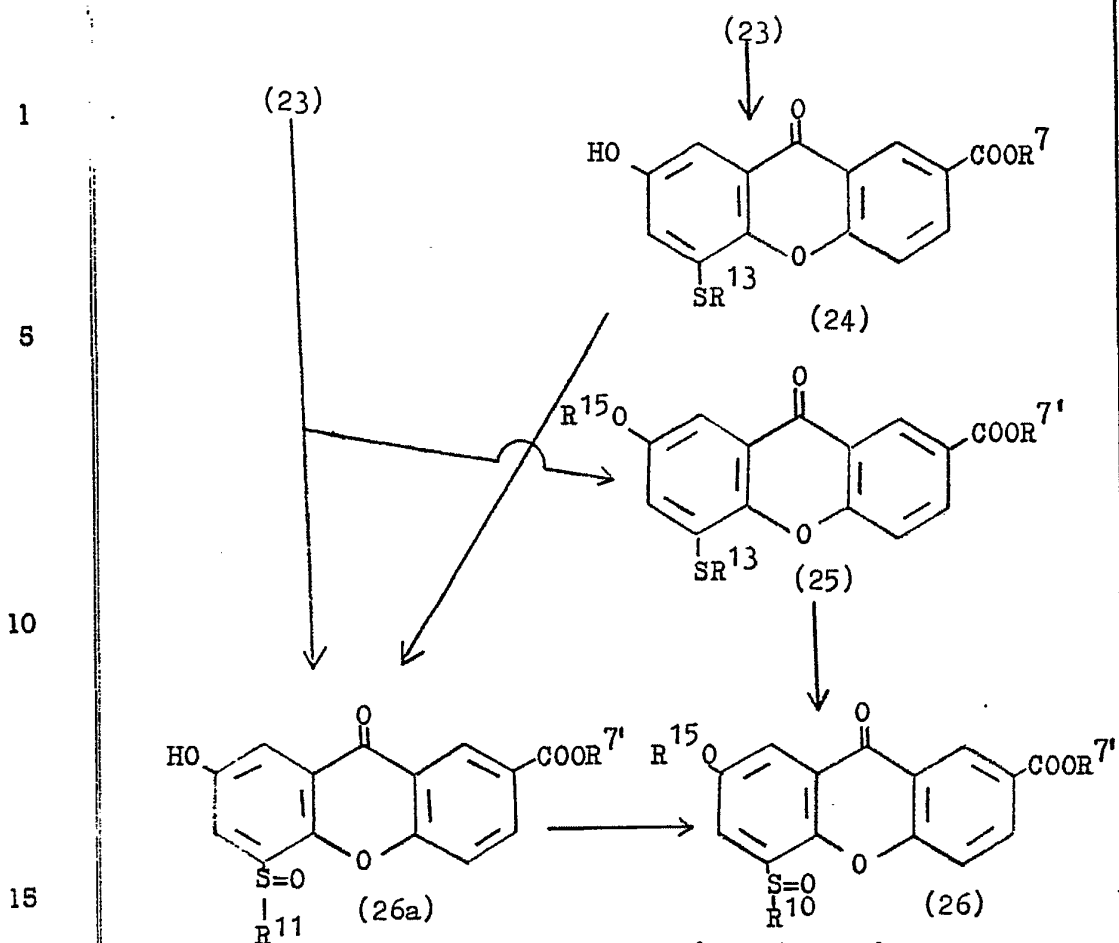


donde cada uno de los grupos R⁷, R⁹ y R¹⁰ es como se definió anteriormente; R^{7'} es hidrógeno o alquilo inferior y R¹⁴ es un grupo alquilo de 6 a 12 átomos de carbono.

Secuencia B'

Alternativamente, los compuestos de fórmula (4') se preparan de acuerdo con la siguiente secuencia de reacciones:





donde cada uno de los grupos R^7 , $R^{7'}$, R^{10} y R^{13} es como se definió anteriormente y R^{15} es un grupo alquilo de 1 a 12 átomos de carbono.

20 Con referencia a las secuencias de reacciones anteriores A' y B', los 5-alcoxi-7-alquiltio inferior compuestos ácidos o ésteres (16) y 5-alquiltio inferior-7-metoxi compuestos compuestos ácidos o ésteres (22), de preferencia los metoxi compuestos, se convierten en sus correspondientes ácidos 5-hidroxi-7-alquiltio inferior sustituidos (17) y ácidos 5-
25 alquiltio inferior-7-hidroxi sustituidos (23) por tratamiento con ácido yodhídrico o bromhídrico en presencia de un disolvente adecuado v.g., anhídrido acético, ácido acético o ácido pro-
piónico.

30 Los compuestos de fórmulas (17) y (23) se esterifican entonces con haluro de alquilo, v.g., yoduro de metilo,

1 bromuro de etilo y similares, en presencia de un disolvente orgánico v.g., dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y similares, y carbonato de litio para obtener los ésteres de fórmula (18) y (24).

5 Los ácidos 5-hidroxi-7-alquiltio inferior sustituidos (17) o sus ésteres (18) y los ácidos 5-alquiltio inferior-7-hidroxi sustituidos (23) o sus ésteres (24) se eterifican con un haluro de alquilo preferiblemente un bromuro de alquilo, v.g. bromuro de etilo, 2-bromopropano (bromuro de isopropilo), 10 1-bromobutano (bromuro de n-butilo), 1-bromo-3-metilbutano (bromuro de isopentilo), 1-bromohexano (bromuro de hexilo), 1-bromoheptano (bromuro de heptilo), 2-bromoheptano, 1-bromooctano (bromuro de octilo), 1-bromododecano (bromuro de dodecilo), 2-bromododecano, etc., en presencia de un disolvente 15 orgánico, v.g., dimetilformamida, dimetilacetamida, acetona y similares, y carbonato potásico, para obtener los 5-alcoxi-7-alquiltio inferior compuestos (19) y 5-alquiltio inferior-7-alcoxi compuestos (25), respectivamente.

20 Los compuestos de fórmula (19) y (25) se oxidan para obtener los sulfinil compuestos de fórmulas (20) y (26) como se describió ampliamente por los métodos mencionados en la solicitud de patente anterior nº 404.790. Los compuestos esterificados de fórmulas (20) y (26) se someten opcionalmente a hidrólisis básica de acuerdo con el método descrito amplia- 25 mente en nuestra solicitud mencionada con anterioridad, produciendo así los ácidos 6-alcoxi-7-alquil(inferior)sulfinílicos y ácidos 5-alquil(inferior)sulfinil-7-alcoxi sustituidos. Los ácidos libres de fórmulas (20) y (26) se convierten opcio- 30 nalmente en sus sales, ésteres y amidas como se describe después.

Alternativamente los compuestos 5-hidroxi-7-alquil-

1 tio inferior (17) y (18) y los compuestos 5-alquiltio-infe-
rior-7-hidroxi (23) y (24) se oxidan primero a los compuestos
sulfinilo, fórmulas (20a) y (26a) como se describe en forma
completa en nuestra solicitud copendiente antes mencionada.

5 Los compuestos de fórmulas (20a) y (26a), se eterifican enton-
ces con un haluro de alquilo, así como se describió anterior-
mente en las conversiones (18) a (19) y (24) a (25) para dar
los compuestos (20) y (26) respectivamente. Para cualquiera
de los compuestos intermediarios (19), (20a), (25) y (26a) un
10 ácido libre se puede esterificar como se describió anterior-
mente y un éster se puede hidrolizar al ácido libre como se
describió anteriormente.

15 Los o-alquil o -alcoxi-p-alquiltiofenoles de parti-
da, i.e., (6), se preparan convenientemente tratando el o-al-
quil o -alcoxifenol correspondiente con ácido clorosulfónico
en cloroformo, seguido de reducción con cinc-ácido clorhídri-
co en ácido acético, seguido de alquilación, todo como se des-
cribió ampliamente en nuestra solicitud anterior nº 404.790.o
por tratamiento de un o-alquil o -alcoxifenol con un sul-
20 fóxido de dialquilo y ácido clorhídrico gaseoso, para dar el
cloruro de 3-alquil o -alcoxi-4-hidroxibencendialquilsulfonio
correspondiente. El último compuesto se calienta para dar el
o-alquil o -alcoxi-p-alquiltiofenol correspondiente.

25 Los o-alquilfenoles usados como materiales de parti-
da en la preparación de los o-alquil compuestos, v.g., de fór-
mula (6) se preparan por tratamiento del fenol con un cloruro
de alcanóilo (v.g., cloruro de n-octanoílo) para dar el alca-
noato de fenilo correspondiente (v.g., n-octanoato de fenilo)
el cual se trata entonces con cloruro de aluminio a 150°C pa-
30 ra obtener predominantemente el o-alcanoilfenol (v.g., o-n-octa

1 noilfenol) el cual se separa de cualquier isómero p que esté
presente por destilación a vapor. El o-alcanoilfenol (v.g.,
o-n-octanoilfenol) se reduce entonces con amalgama de cinc-
5 ácido clorhídrico para obtener el o-alquilfenol (v.g., o-n-
octilfenol).

Los o-alquiltio-p-alquil o alcoxifenol compuestos
de partida correspondientes i.e., (11), se preparan tratando
un p-alquil o -alcoxifenol con ácido clorosulfónico, seguido
de reducción y alquilación, todo como se describió anterior-
10 mente.

Los p-alquilfenoles utilizados como materiales de
partida en la preparación de los p-alquil compuestos, v.g.,
de fórmula (11) se preparan por tratamiento del fenol con un
cloruro de alcanóilo (v.g., cloruro de n-octanoílo) para obte-
15 ner el alcanato de fenilo correspondiente (v.g., n-octanoato
de fenilo) el cual se trata con cloruro de aluminio a 25°C y
en presencia de nitrobenceno para obtener predominantemente
el p-alcanoilfenol (v.g., p-n-octanoilfenol) el cual se puri-
fica por destilación a vapor para eliminar cualquier isómero
20 o que pueda estar presente. El p-alcanoilfenol (v.g., p-n-octa-
noilfenol) se reduce entonces con amalgama de cinc-ácido clor-
hídrico para obtener el p-alquilfenol (v.g., p-n-octilfenol).

Los ésteres del grupo ácido de los ácidos xantona-2-
25 carboxílicos de la presente invención se preparan como se des-
cribió anteriormente en nuestra solicitud nº 404.790 i.e., por
tratamiento del ácido con un diazoalcano etéreo tal como diazo-
metano y diazoetano o con el yoduro de alquilo inferior dese-
do en presencia de carbonato de litio, a temperatura ambiente,
o con el alcohol inferior deseado en presencia de trazas de
30 ácido sulfúrico a reflujo. Los ésteres de glicerina se prepa-

1 ran por tratamiento del ácido con cloruro de tionilo seguido
de tratamiento con un etilenglicol o propilenglicol protegidos
adecuadamente, (v.g., solcetal) en piridina e hidrolizando el
grupo protector del éster así formado con ácido diluido.

5 Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos pre-
sentes se preparan por tratamiento de los ácidos con cloruro
de tionilo seguido de tratamiento con amoniaco anhidro o una
alquilamina, dialquilamina, dialquilaminoalquilamina, alcoxi-
alquilamina o fenetilamina. En la serie alquilsulfinil(infe-
10 rior), las amidas de los ácidos carboxílicos se preparan de
preferencia después de obtener el alquiltio (inferior) com-
puesto, seguido de oxidación, como se describió anteriormente.

Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos se
preparan tratando los correspondientes ácidos con una base far-
15 macéuticamente aceptable. Las sales representativas derivadas
de tales bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de
sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales ferro-
sas, férricas, sales de cinc, sales de manganeso, de aluminio,
sales mangánicas, sales de trimetilamina, trietilamina, tri-
20 propilamina, β -(dimetilamino)etanol, trietanolamina, β -(dietyl-
amino)etanol, arginina, lisina, histidina, N-etilpiperidina,
hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, me-
tilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina,
resinas de poliaminas, cafeína y procaína. La reacción se efec-
25 túa en una solución acuosa, sola o en combinación con un disol-
vente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura de
aproximadamente 0°C a 100°C, preferentemente a temperatura
ambiente. Los disolventes orgánicos inertes miscibles con agua,
30 típicos, son metanol, etanol, isopropanol, butanol, acetona,
dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se preparan sales de meta-

1 les divalentes, tales como sales de calcio o magnesio, el áci-
do libre de partida se trata con aproximadamente medio equiva-
lente molar de una base farmacéuticamente aceptable. Cuando
se preparan las sales de aluminio se emplea aproximadamente
5 un tercio de equivalente molar de la base farmacéuticamente
aceptable.

En la realización preferida de la presente inven-
ción, las sales de calcio y sales de magnesio se preparan
tratando las correspondientes sales de sodio o potasio de
10 los ácidos con por lo menos un equivalente molar de cloruro
de calcio o cloruro magnésico, respectivamente, en una solu-
ción acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico
inerte, miscible con agua, a una temperatura aproximadamente
de 20°C a 100°C.

15 En la realización preferida de la presente invención,
las sales de aluminio se preparan tratando los ácidos con por
lo menos un tercio de equivalente molar de un alcóxido de alu-
minio, tal como trietóxido de aluminio, tripropóxido de alu-
minio, etc., en un disolvente hidrocarbonado tal como bence-
20 no, xileno, ciclohexano, etc., a una temperatura de aproxi-
madamente 20°C a 115°C.

En la presente memoria y en las reivindicaciones,
por el término "alquilo inferior", se entiende un grupo alqui-
lo conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, incluidos los gru-
25 pos de cadena lineal y ramificada y grupos alquilo cíclicos,
por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,
isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-
pentilo, t-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.
Por el término "alquilo" se entiende grupos alquílicos de ca-
30 dena lineal y ramificada que contienen de 1 a 12 átomos de

1 carbono, incluidos los grupos alquilo inferior indicados
anteriormente, por ejemplo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo,
isoheptilo, n-octilo, iso-octilo, n-nonanilo, n-decanilo, n-
undecanilo, n-dodecanilo, etc. Por el término "alcoxi" se en-
5 tiende un grupo "O-alquilo" donde "alquilo" es como se definió
anteriormente.

Por el término "esteres, amidas y sales no tóxicos,
farmacéuticamente aceptables", se indica, respectivamente, un
éster de alquilo o glicerol; una amida no sustituida o una
10 monoalquil-, dialquil-, dialquiloaminoalquil-, alcoxialquil-
o fenetil-amida y una sal como se definió anteriormente.

En la serie de alquilsulfinilo(inferior), los com-
puestos poseen un centro ópticamente activo. Los métodos aquí
descritos generan cada una de las formas d y l, y dl, todas
15 las cuales están comprendidas dentro del alcance de la inven-
ción. Si se desea, los isómeros pueden separarse en forma con-
vencional, como por formación de las sales de alcaloides de
los productos, empleando cristalización fraccionada.

La nomenclatura que aquí se emplea está de acuerdo
20 con Chemical Abstracts, 56, Subject Index (1962, Enero-Junio).
Por conveniencia, la nomenclatura aquí empleada 5(7)-sustitu-
yente A-7(5)-sustituyente B-xantona se refiere a 5-sustituyen-
te A-7-sustituyente B-xantona y 5-sustituyente B-7-sustituyen-
te-A-xantona.

25 Los siguientes ejemplos ilustran el método por el que
puede practicarse la presente invención. Cuando es necesario
se repiten los ejemplos para obtener material de partida para
ejemplos subsiguientes.

EJEMPLO 1

30 A) Una mezcla de 4,188 g de 1,3-dicarbometoxi-4-bromo

1 benceno, 3,2 g de o-n-octil-p-(metiltio)fenol y 1,32 g de óxi-
do cuproso en 20 ml de dimetilacetamida se calienta a 160°C
y se mantiene a esta temperatura con agitación y bajo atmósfe-
5 ra de nitrógeno. Cuando la cromatografía en capa fina indica
que la reacción es sustancialmente completa, la mezcla reac-
cionante se diluye con agua y se extrae con éter dietílico-
cloruro de metileno (3:1). Los extractos se cromatografían en
150 g de alúmina y las fracciones uniformes se combinan para
10 dar 1,3-dicarbometoxi-4-[o-n-octil-p-(metiltio)-feniloxi]ben-
ceno.

B) Se combinan 4 g de 1,3-dicarbometoxi-4-[o-n-oc-
til-p-(metiltio)feniloxi] benceno con 150 ml de hidróxido po-
tásico al 5 % en metanol. La mezcla resultante se calienta a
reflujo durante una hora, después se acidula, enfría y filtra
15 para dar 1,3-dicarboxi-4-[o-n-octil-p-(metiltio)feniloxi] ben-
ceno.

C) Dos gramos y medio de 1,3-dicarboxi-4-[o-n-octil-
p-(metiltio)feniloxi] benceno en 20 ml de ácido sulfúrico con-
centrado se agita a 80°C durante una hora. Después de este
20 tiempo, la mezcla reaccionante se vierte en 200 ml de agua he-
lada y la mezcla resultante se calienta en un baño de vapor
durante 15 minutos. La mezcla se enfría y filtra lavándose el
precipitado con agua y después se recristaliza de ácido acéti-
25 co para dar el ácido 5-n-octil-7-(metiltio)-xantona-2-carbo-
xilico.

EJEMPLO 2

Una mezcla de 4 g de ácido 5-n-octil-7-(metiltio)-
xantona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de car-
bonato de litio en 50 ml de dimetilformamida se agita a tempe-
30 ratura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla reaccio-

1 nante se vierte en ácido clorhídrico diluído-hielo y la mez-
cla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos
se filtran a través de alúmina para dar el 5-n-octil-7-(metil-
5 tio)-xantona-2-carboxilato de metilo que puede recristalizar-
se de metanol.

EJEMPLO 3

Una solución de 927 mg de 5-n-octil-7-(metiltio)-xan-
tona-2-carboxilato de metilo en 60 ml de cloruro de metileno
se enfría a 0°C en hielo. Se agregan entonces 555 mg de ácido
10 m-cloroperbenzoico y la mezcla se agita a 0°C durante 75 mi-
nutos. La mezcla reaccionante se filtra entonces con alúmina
y se lava con cloruro de metileno para dar el 5-n-octil-7-(me-
tilsulfinil)-xantona-2-carboxilato de metilo que puede recrís-
talizarse de benzol-heptano.

15 Una mezcla de 720 mg de 5-n-octil-7-metilsulfinilxan-
tona-2-carboxilato de metilo, 75 ml de etanol y 10 ml de hidró-
xido sódico al 5 % se calienta a reflujo durante 30 minutos.
La mezcla se enfría, se evapora parcialmente y acidula. El
precipitado se filtra, lava y seca para dar el ácido 5-n-oc-
20 til-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico que puede recrís-
talizarse de ácido acético.

EJEMPLO 4

De acuerdo con los procedimientos A), B) y C) del
Ejemplo 1 se preparan otros ácidos 5-alquil- o -alcoxi-7-(al-
25 quiltio inferior)-xantona-2-carboxílicos, v.g.,
ácido 5-n-hexil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-dodecil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-hexiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-octiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico,
30 ácido 5-n-dodeciloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico

1 y los compuestos 5-sustituídos correspondientes en cada una
de las series de: ácido 7-etiltio-, 7-n-propiltio-, 7-isopro-
piltio-, 7-n-butiltio-, 7-isobutiltio-, 7-sec-butiltio-, 7-t-
butiltio-, 7-n-pentiltio-, 7-isopentiltio- y 7-(ciclopentil-
5 tio)-xantona-2-carboxílico.

Los compuestos así preparados se tratan de acuerdo
con los procedimientos del ejemplo 3 para preparar otros áci-
dos 5-sustituídos-7-alkilsulfinil(inferior)-xantona-2-carbo-
xílicos, v.g.,

10 ácido 5-n-hexil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-dodecil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc,
ácido 5-n-hexiloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-octiloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico,
15 ácido 5-n-dodeciloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc,
ácido 5-n-hexil-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-octil-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-dodecil-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc,
ácido 5-n-hexiloxi-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico,
20 ácido 5-n-octiloxi-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-dodeciloxi-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc,
ácido 5-n-hexil-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-octil-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-dodecil-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc,
25 ácido 5-n-hexiloxi-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-octiloxi-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-dodeciloxi-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico,
etc,
ácido 5-n-hexil-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico,
30 ácido 5-n-octil-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-dodecil-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc,

1 ácido 5-n-hexiloxi-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-octiloxi-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-dodeciloxi-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico,
etc.

5

EJEMPLO 5

Se repite el Ejemplo 4 para preparar los ácidos 5-al-
quiltio(inferior)-7-alkuil- o -alcoxi-xantona-2-carboxílicos
y los sulfinil compuestos correspondientes, i.e.;

10

ácido 5-metiltio-7-n-hexilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-metiltio-7-n-octilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-metiltio-7-n-dodecilxantona-2-carboxílico, etc,
ácido 5-metiltio-7-n-hexiloxixantona-2-carboxílico,
ácido 5-metiltio-7-n-octiloxixantona-2-carboxílico,
ácido 5-metiltio-7-n-dodeciloxixantona-2-carboxílico, etc,

15

y los compuestos correspondientes en cada una de las series
5-etiltio-, 5-n-propil-, 5-n-propiltio-, 5-isopropiltio, y
así sucesivamente;

20

ácido 5-metilsulfinil-7-n-hexilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-metilsulfinil-7-n-octilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-metilsulfinil-7-n-dodecilxantona-2-carboxílico;
ácido 5-metilsulfinil-7-n-hexiloxixantona-2-carboxílico,
ácido 5-metilsulfinil-7-n-octiloxixantona-2-carboxílico,
ácido 5-metilsulfinil-7-n-dodeciloxixantona-2-carboxílico, etc,

25

ácido 5-etilsulfinil-7-n-hexilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-etilsulfinil-7-n-octilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-etilsulfinil-7-n-dodecilxantona-2-carboxílico, etc,
ácido 5-etilsulfinil-7-n-hexiloxixantona-2-carboxílico,
ácido 5-etilsulfinil-7-n-octiloxixantona-2-carboxílico;

30

ácido 5-etilsulfinil-7-n-dodeciloxixantona-2-carboxílico, etc,
ácido 5-n-propilsulfinil-7-n-hexilxantona-2-carboxílico,

1 ácido 5-n-propilsulfinil-7-n-octilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-propilsulfinil-7-n-dodecilxantona-2-carboxílico, etc,
ácido 5-n-propilsulfinil-7-n-hexiloxixantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-propilsulfinil-7-n-octiloxixantona-2-carboxílico,
5 ácido 5-n-propilsulfinil-7-n-dodeciloxixantona-2-carboxílico,
etc,
ácido 5-isopropilsulfinil-7-n-hexilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-isopropilsulfinil-7-n-octilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-isopropilsulfinil-7-n-dodecilxantona-2-carboxílico, etc
10 ácido 5-isopropilsulfinil-7-n-hexiloxixantona-2-carboxílico,
ácido 5-isopropilsulfinil-7-n-octiloxixantona-2-carboxílico,
ácido 5-isopropilsulfinil-7-n-dodeciloxixantona-2-carboxílico,
etc.

EJEMPLO 6

15 A una suspensión de 500 mg del 5-hidroxi-7-(metil-
tio)xantona-2-carboxilato de metilo (obtenido como se descri-
be en el Ejemplo 8, Parte B) en 20 ml de dimetilformamida se
agrega gota a gota a temperatura ambiente, una solución de
320 mg de ácido m-cloroperbenzoico en 3 ml de dimetilforma-
mida. Después de agitar durante 15 minutos, se le agregan
20 50 ml de bisulfito sódico acuoso al 1 %, el precipitado resul-
tante se filtra, lava con agua y después con acetona para dar
480 mg del 5-hidroxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de
metilo, p.f. 289-291° (descomposición).

25 De forma similar, sustituyendo el 5-hidroxi-7-(metil-
tio)-xantona-2-carboxilato de metilo por el 5-(metiltio)-7-
hidroxi-xantona-2-carboxilato de metilo (preparado en el Ejem-
plo 8, Parte B) se obtiene el 5-metilsulfinil-7-hidroxixanto-
na-2-carboxilato de metilo, p.f. 322-323° (descomposición).

30 De forma similar, sustituyendo los materiales de par-
tida anteriores por los ácidos libres u otros alquilésteres

1 se pueden preparar por ejemplo:
ácido 5-hidroxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico,
5-hidroxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de etilo,
5-hidroxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de pentilo,
5 ácido 5-metilsulfinil-7-hidroxixantona-2-carboxílico,
5-metilsulfinil-7-hidroxixantona-2-carboxilato de etilo y
5-metilsulfinil-7-hidroxixantona-2-carboxilato de pentilo.

De forma similar pero sustituyendo los metiltio ma-
teriales de partida anteriores por otros alquiltio compuestos
10 se pueden preparar los correspondientes etilsulfinil, propil-
sulfínil, butilsulfinil y pentisulfínil compuestos.

EJEMPLO 7

15 Siguiendo el procedimiento de alquilación del Ejem-
plo 8, Parte C a partir de los 5(7)-hidroxi-7(5)-alquilsulfi-
nil(inferior) compuestos apropiados del Ejemplo 6, empleando
el haluro de alquilo adecuado de 1 a 12 átomos de carbono e
hidrolizando opcionalmente un éster de ácido carboxílico de
acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, Parte E, pueden
prepararse, por ejemplo:

20 ácido 5-metoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico,
5-metoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de metilo,
5-metoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de pentilo,
ácido 5-etoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico, p.f. 273-4^o,
5-etoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de metilo,
25 5-etoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de pentilo,
ácido 5-propoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico, p.f. 265-7^o,
5-propoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de metilo,
5-propoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de pentilo,
30 ácido 5-isopropoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico,
p.f. 280-2^o,

- 1 5-isopropoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de metilo,
5-isopropoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de pentilo,
ácido 5-butoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico, p.f.
269-70°,
- 5 5-butoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de metilo,
5-butoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de pentilo,
ácido 5-pentoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico, p.f.
263-5°,
- 10 5-pentoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de metilo,
5-pentoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de pentilo,
ácido 5-isopentoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico, p.f.
271-3°,
- 15 5-isopentoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de metilo,
5-isopentoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de pentilo,
ácido 5-octiloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico, p.f.
258-60°,
- 20 5-octiloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de metilo,
5-octiloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de pentilo,
ácido 5-dodeciloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico, p.f.
254-5°,
- 25 5-dodeciloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de metilo,
5-dodeciloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de pentilo,
así como los correspondientes 7-etilsulfinil, propilsulfinil,
butilsulfinil y pentilsulfinil compuestos; y
- 30 ácido 5-metilsulfinil-7-metoxixantona-2-carboxílico,
5-metilsulfinil-7-metoxixantona-2-carboxilato de metilo,
5-metilsulfinil-7-metoxixantona-2-carboxilato de pentilo,
ácido 5-metilsulfinil-7-etoxixantona-2-carboxílico,
5-metilsulfinil-7-etoxixantona-2-carboxilato de metilo,
5-metilsulfinil-7-etoxixantona-2-carboxilato de pentilo,

- 1 ácido 5-metilsulfinil-7-propoxixantona-2-carboxílico,
5-metilsulfinil-7-propoxixantona-2-carboxilato de metilo,
5-metilsulfinil-7-propoxixantona-2-carboxilato de pentilo,
ácido 5-metilsulfinil-7-isopropoxixantona-2-carboxílico,
5 p.f. 276-8°,
5-metilsulfinil-7-isopropoxixantona-2-carboxilato de metilo,
5-metilsulfinil-7-isopropoxixantona-2-carboxilato de pentilo,
ácido 5-metilsulfinil-7-butoxixantona-2-carboxílico,
5-metilsulfinil-7-butoxixantona-2-carboxilato de metilo,
10 5-metilsulfinil-7-butoxixantona-2-carboxilato de pentilo,
ácido 5-metilsulfinil-7-pentoxixantona-2-carboxílico, p.f.
242-4°,
5-metilsulfinil-7-pentoxixantona-2-carboxilato de metilo,
5-metilsulfinil-7-pentoxixantona-2-carboxilato de pentilo,
15 ácido 5-metilsulfinil-7-isopentoxixantona-2-carboxílico,
5-metilsulfinil-7-isopentoxixantona-2-carboxilato de metilo,
5-metilsulfinil-7-isopentoxixantona-2-carboxilato de pentilo,
ácido 5-metilsulfinil-7-octiloxixantona-2-carboxílico, p.f.
218-9°,
20 5-metilsulfinil-7-octiloxixantona-2-carboxilato de metilo,
5-metilsulfinil-7-octiloxixantona-2-carboxilato de pentilo,
ácido 5-metilsulfinil-7-dodeciloxixantona-2-carboxílico,
p.f. 196-7°,
25 5-metilsulfinil-7-dodeciloxixantona-2-carboxilato de metilo,
5-metilsulfinil-7-dodeciloxixantona-2-carboxilato de pentilo,
así como los correspondientes 5-etilsulfinil, propilsulfinil,
butilsulfinil y pentilsulfinil compuestos.

EJEMPLO 8

- 30 A. A una suspensión de 14,5 g de ácido 5-metoxi-7-(me-
tiltio)-xantona-2-carboxílico en 350 ml de anhídrido acético,

1 se agregan gota a gota y con enfriamiento 100 ml de ácido
yodhídrico al 47 %. Después de calentar a reflujo la mezcla
resultante durante 20 horas, se diluye con 750 ml de agua ca-
5 liente y enfría. El producto amarillo se filtra, lava con
agua y seca para dar 12,8 g de ácido 5-hidroxi-7-(metiltio)-
xantona-2-carboxílico.

10 Utilizando de forma similar el ácido 5-metiltio-7-
metoxixantona-2-carboxílico en lugar del ácido 5-metoxi-7-
(metiltio)-xantona-2-carboxílico se obtiene el ácido 5-metil-
15 tio-7-hidroxixantona-2-carboxílico.

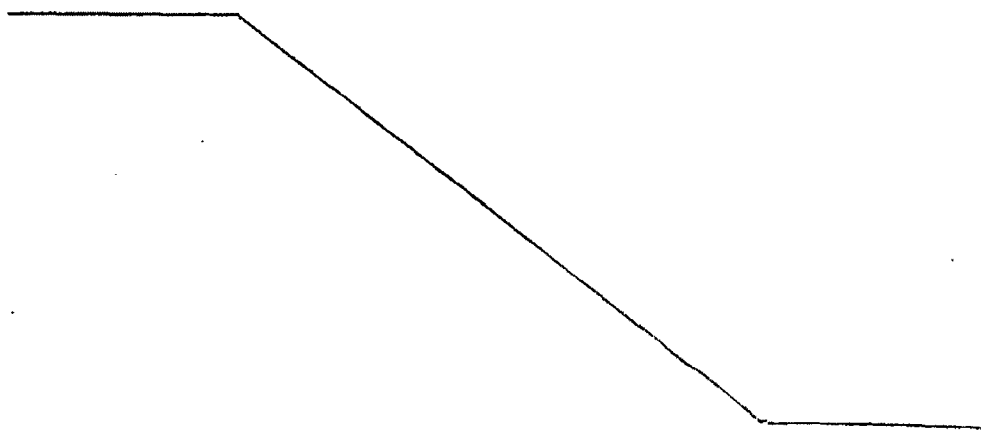
Se preparan de forma similar otros ácidos 5-hidro-
xi-7-alquiltio inferior-xantona-2-carboxílicos y 5-alquil-
tio inferior-7-hidroxi-xantona-2-carboxílicos.

20

B. Una mezcla de 6,65 g de ácido 5-hidroxi-7-(metiltio)

25

30



1 xantona-2-carboxílico, 4,5 g de carbonato de litio seco, 4 ml
de yoduro de metilo y 70 ml de dimetilformamida se agita a
la temperatura ambiente durante 20 horas. Después se agrega
un exceso de ácido acético/agua (1:1) y el exceso de yoduro
5 de metilo se elimina en un evaporador rotatorio. El produc-
to cristalino se filtra, lava y seca para dar 6,8 g de 5-hi-
droxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo, p.f.
286° (descomposición).

10 Empleando similarmente el ácido 5-metiltio-7-hidroxixan-
tona-2-carboxílico, en el procedimiento anterior, se obtiene
el 5-metiltio-7-hidroxixantona-2-carboxilato de metilo, p.f.
290° (descomposición).

15 Se repite el procedimiento anterior utilizando los yodu-
ros de alquilo (inferiores) alternativos para preparar los
ésteres de alquilo (inferiores) correspondientes, v.g., 5-hi-
droxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de etilo, 5-hidroxi-
7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de pentilo, 5-metiltio-7-
hidroxixantona-2-carboxilato de etilo y 5-metiltio-7-hidroxi-
xantona-2-carboxilato de pentilo.

20 C. Una mezcla de 1,55 g de 5-hidroxi-7-(metiltio)-xanto-
na-2-carboxilato de metilo, 2,5 g de bromuro de octilo y 1,0 g
de carbonato potásico en 30 ml de dimetilformamida, se agita
a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se acidula
25 con ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrae con cloro-
formo, los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfa-
to magnésico y evaporan. La filtración de la solución cloro-
fórmica del producto crudo a través de alúmina (actividad II)
produce 2,0 g de 5-n-octiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxi-
lato de metilo.

30 Empleando de forma similar el 5-metiltio-7-hidroxixantona

1 2-carboxilato de metilo en el procedimiento anterior se obtiene el 5-metiltio-7-n-octiloxixantona-2-carboxilato de metilo.

Se repite el procedimiento anterior utilizando otros bromuros de alquilo superiores para preparar los 5- y 7-alcoxi superiores compuestos, v.g.,

5 5-n-hexiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo,
5-n-heptiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo,
5-n-dodeciloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo,
5-metiltio-7-n-hexiloxixantona-2-carboxilato de metilo,
10 5-metiltio-7-n-heptiloxixantona-2-carboxilato de metilo y 5-metiltio-7-n-dodeciloxixantona-2-carboxilato de metilo.

De forma similar, se pueden emplear ésteres de alquilos inferiores en lugar del éster metílico y con el bromuro de alquilo superior apropiado, se obtienen, por ejemplo,

15 5-n-octiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de etilo,
5-n-octiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de pentilo,
5-n-hexiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de etilo,
5-n-heptiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de pentilo,
5-n-dodeciloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de etilo,
20 5-metiltio-7-n-octiloxixantona-2-carboxilato de etilo,
5-metiltio-7-n-octiloxixantona-2-carboxilato de pentilo,
5-metiltio-7-n-hexiloxixantona-2-carboxilato de etilo,
5-metiltio-7-n-hexiloxixantona-2-carboxilato de pentilo,
5-metiltio-7-n-dodeciloxixantona-2-carboxilato de etilo.

25 D. A una mezcla de 2,0 g de 5-n-octiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo en 60 ml de cloroformo se agrega lentamente una solución de 910 mg de ácido m-cloroperbenzoico en 40 ml de cloroformo conservando, mientras tanto, la temperatura aproximadamente de 0°C. Cuando la adición es
30 completa, la solución se filtra a través de alúmina (activi-

1 dad III) y se evapora para dar 2,0 g de 5-n-octiloxi-7-metil-
sulfínixantona-2-carboxilato de metilo.

Empleando de forma similar en el procedimiento anterior
el 5-metiltio-7-n-octiloxixantona-2-carboxilato de metilo, se
5 obtiene el 5-metilsulfínil-7-n-octiloxi-xantona-2-carboxila-
to de metilo.

Asimismo, empleando otros compuestos preparados en la
Parte C de este ejemplo en lugar del 5-n-octiloxi-7-(metiltio)-
xantona-2-carboxilato de metilo se obtienen, por ejemplo:
10 5-n-hexiloxi-7-metilsulfínixantona-2-carboxilato de metilo,
5-n-heptiloxi-7-metilsulfínixantona-2-carboxilato de metilo,
5-n-dodeciloxi-7-metilsulfínixantona-2-carboxilato de metilo,
5-n-octiloxi-7-metilsulfínixantona-2-carboxilato de etilo,
5-n-octiloxi-7-metilsulfínixantona-2-carboxilato de pentilo,
15 5-n-hexiloxi-7-metilsulfínixantona-2-carboxilato de etilo,
5-n-heptiloxi-7-metilsulfínixantona-2-carboxilato de pentilo,
y
5-n-dodeciloxi-7-metilsulfínixantona-2-carboxilato de etilo y
5-metilsulfínil-7-n-hexiloxixantona-2-carboxilato de metilo,
20 5-metilsulfínil-7-n-heptiloxixantona-2-carboxilato de metilo,
5-metilsulfínil-7-n-dodeciloxixantona-2-carboxilato de metilo,
5-metilsulfínil-7-n-octiloxixantona-2-carboxilato de etilo,
5-metilsulfínil-7-n-octiloxixantona-2-carboxilato de pentilo,
5-metilsulfínil-7-n-hexiloxixantona-2-carboxilato de etilo,
25 5-metilsulfínil-7-n-hexiloxixantona-2-carboxilato de pentilo y
5-metilsulfínil-7-n-dodeciloxixantona-2-carboxilato de etilo.

E. Una mezcla de 2,0 g de 5-n-octiloxi-7-metilsulfínil-
xantona-2-carboxilato de metilo y 0,5 g de hidróxido potásico
en 80 ml de etanol conteniendo 20 ml de agua se calienta a re-
30 flujo durante 30 minutos. Después se acidula con ácido clorhí

1 drico diluido, se precipita y aisla por filtración con succión
y recristaliza de tetrahidrofurano-etanol para dar 1,8 g de
ácido 5-n-octiloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico.

5 Asimismo, empleando como material de partida los otros
compuestos obtenidos en las Partes D y E de este ejemplo en
lugar de 5-n-octiloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato
de metilo se obtienen, por ejemplo;

ácido 5-metilsulfinil-7-n-octiloxixantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-hexiloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico,
10 ácido 5-n-heptiloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-n-dodeciloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico,
ácido 5-metilsulfinil-7-n-hexiloxixantona-2-carboxílico,
ácido 5-metilsulfinil-7-n-heptiloxixantona-2-carboxílico y
ácido 5-metilsulfinil-7-n-dodeciloxixantona-2-carboxílico.

15 EJEMPLO 9

Una mezcla de 4,5 g de ácido 5-n-octil-7-metilsulfinil-
xantona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de
carbonato de litio en 75 ml de dimetilformamida se agita a
la temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este
20 periodo de tiempo, la mezcla reaccionante se vierte en ácido
clorhídrico diluido-hielo y el precipitado resultante se fil-
tra y lava para dar el 5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-
carboxilato de metilo.

25 Se repite el procedimiento anterior empleando los yodu-
ros de alquilo(inferior) alternativos para preparar los éste-
res correspondientes, v.g.;

5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de etilo,
5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de n-propilo,
5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de isopropilo,
30 5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de n-propilo,

1 5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de isobutilo,
5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de sec-butilo,
5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de n-pentilo,
etc.

5 EJEMPLO 10

A una solución de 10 g de ácido 5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico en 200 ml de etanol se agrega la cantidad teórica de hidróxido sódico disuelto en 200 ml de etanol al 90 %. La mezcla reaccionante se concentra entonces a vacío para dar el 5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato sódico.

De forma similar se preparan las sales de potasio y litio. Similarmente, reemplazando como reactivo la sal sódica por la sal metálica apropiada, v.g., cloruro de calcio, cloruro de manganeso, etc se preparan las otras sales de ácidos xantona-2-carboxílicos, por ejemplo:

15 5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de magnesio,
5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de calcio,
5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de aluminio,
20 5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato ferroso,
5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de cinc,
5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de manganeso,
5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato férrico, etc.

De forma similar se preparan las sales de los otros ácidos xantona-2-carboxílicos disustituídos en C-5,7 por ejemplo:

25 5-n-hexil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato sódico,
5-n-octiloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato sódico,
5-metilsulfinil-7-n-octiloxixantona-2-carboxilato sódico,
30 5-n-dodeciloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato sódico,

1 5-n-hexiloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato sódico, etc.

EJEMPLO 11

5 Una solución de 10 g del ácido 5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico en 50 ml de cloruro de tionilo, se calienta a reflujo durante una hora. La solución se evapora después a sequedad para dar el cloruro de ácido correspondiente, el cual se agrega a una solución etérea concentrada de amoniaco. La solución resultante se evapora, obteniéndose la amida del ácido 5-n-octil-metilsulfinilxantona-2-carboxílico.

10 De forma similar se pueden preparar las alquilamidas inferiores utilizando en el procedimiento anterior monoalquilaminas o dialquilaminas en vez de amoniaco. Así se preparan, por ejemplo:

15 N-metilamida del ácido 5-n-octil-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico,

N-n-propilamida del ácido 5-n-octil-7-(propilsulfinil)-xantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 12

20 A una mezcla de 20 g de procaína y 500 ml de metanol acuoso se agregan 20 g de ácido 5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se evapora entonces bajo presión reducida, para dar la sal de procaína del ácido 5-n-octil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico.

25 De forma similar, se preparan las sales de lisina, cafeína y arginina de este compuesto. Asimismo, se obtienen por ejemplo las sales de procaína, lisina, cafeína y arginina de los otros ácidos xantona-2-carboxílicos disustituídos en C-5,7, por ejemplo:

30 sal de procaína del ácido 5-(sec-butilsulfinil)-7-n-octiloxixantona-2-

1 carboxílico, y
sal de cafeína del ácido 5-(propilsulfinil)-7-n-octiloxixan-
tona-2-carboxílico.

EJEMPLO 13

5 Los siguientes procedimientos ilustran el método por el
cual se preparan las composiciones farmacéuticas de los com-
puestos siguientes:

Se disuelven 0,44 g de cloruro sódico en 80 ml de una
solución de fosfato ácido sódico (9,47 g por litro de agua).
10 Se agregan después 20 ml de una solución de monofosfato sódico
(8,0 g por litro de agua). La solución resultante que tiene
un pH de 7,38 se esteriliza en un autoclave. Este vehículo se
agrega entonces al ácido 5-n-octiloxi-7-metilsulfinilxantona-
2-carboxílico sólido seco para dar una preparación adecuada
15 para inyección intravenosa conteniendo 2,5 mg de ácido 5-n-oc-
tiloxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico por mililitro de
composición total.

EJEMPLO 14.

20 El compuesto mencionado a continuación se ensayó emplean-
do la prueba de anafilaxia cutánea pasiva en ratas (ACP) con
anticuerpo reagínico homocitotrópico, como se describe en
Immunology 7, 681 (1964) por I. Mota. Esta prueba mide el efec-
to de materiales en la inhibición de la descarga de espasmóge-
nos (productos tóxicos) en la reacción antígeno-anticuerpo
25 (reacción alérgica).

Unas ratas hembras normales (Sprague/Dawley) de 140 a
160 g de peso cada una se sensibilizan pasivamente en ambos
lados en forma intradérmica por inyección de suero de rata rea-
gínico anti-albúmina de huevo (anticuerpo). Al cabo de 24 ho-
30 ras, cada rata se provoca por inyección intravenosa de 1 ml de

1 solución salina conteniendo 0,5 % de azul de Evans, 1 mg de
albúmina de huevo (antígeno) y el compuesto de prueba. La
respuesta inflamatoria resultante de la reacción antígeno-
anticuerpo se ve como una área de coloración azul en la piel,
5 que se mide 15 a 25 minutos después de la provocación, de-
terminándose el diámetro medio ($\text{mm} \pm \text{S.E.}$); dicha medida sir-
ve para determinar la inhibición a la respuesta inflamatoria,
la cual se expresa como porcentaje en contra del control.

10	<u>Compuesto</u>	<u>Actividad ACP (cromo- glicato disódico = 1)</u>
	Acido 5-n-octiloxi-7-metilsulfinil- xantona-2-carboxílico	≥ 20

EJEMPLO 15

Se aplica intraperitonealmente a conejillos de Indias
una dosis de 100 mg por kg de peso corporal de ácido 5-n-octil
15 oxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico. Otros conejillos de
Indias se dejan sin tratar para que sirvan como controles.
Después del tratamiento, los conejillos de Indias tratados y
los controles, se exponen a una rociada acuosa de difosfato
de histamina al 0,05 % (calculado como base) suministrada me-
20 diante un nebulizador, hasta que indican una pérdida de ca-
pacidad de enderezamiento. Durante la exposición, se observan
para determinar la severidad de la reacción. Esta varía des-
de una respiración ligeramente más profunda a respiración
profunda, a jadeo preconvulsivo y ataxia hasta colapso. Los
25 conejillos de Indias que reciben el ácido 5-n-octiloxi-7-me-
tilsulfinilxantona-2-carboxílico exhiben una resistencia no-
table a la provocación del aerosol de histamina, mientras que
todos los conejillos de Indias de control sufren colapso den-
tro del periodo de tiempo de exposición.

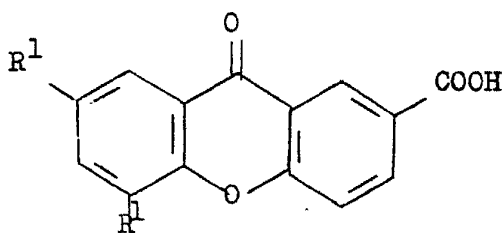
30 La protección contra la broncoconstricción inducida por

1 el aerosol de histamina, como se describió anteriormente, se
considera como representativa de, y traducible a la activi-
dad broncopulmonar de los seres humanos, incluyendo la acti-
5 vidad broncodilatadora. Por ejemplo, se estudian los pacien-
tes que padecen de asma u otros trastornos broncopulmonares
para determinar la severidad del broncoespasmo y los cambios
en la severidad mediante cambios observables capaces de me-
dirse en la función espiratoria. Dichas medidas incluyen la
10 determinación de la cantidad del flujo del aire pulmonar ex-
piratorio, medible mediante tales instrumentos como un medi-
dor de flujo de cresta y la comparación de los volúmenes pul-
monares, antes y después del tratamiento con los compuestos
materia objeto de la presente tal y como se miden por métodos
15 expirométricos y/o pletismográficos. El alivio subjetivo de
los síntomas durante la administración de los compuestos ob-
jeto de la invención es evidente por las mejoras en la disnea,
silbido respiratorio, tos y esputo expectorado.

En resumen, el primer Certificado de Adición que se so-
20 licita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Mejoras introducidas en el objeto de la patente prin-
cipal nº 404.790 por: Un procedimiento para la producción
de nuevos compuestos de ácidos xantona-2-carboxílicos 5-7-
25 disustituídos de fórmula:

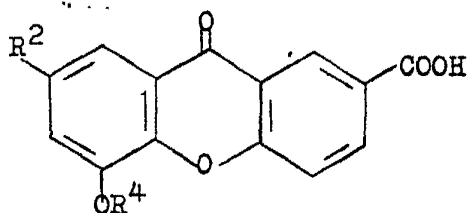


1 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos, farmacéuticamen-
te aceptables; caracterizadas porque uno de los grupos R^1
está seleccionado entre alquilo y alcoxi, teniendo cada uno
de 6 a 12 átomos de carbono y el otro grupo R^1 es el grupo
5 -SO donde R es alquilo inferior, cuyo procedimiento consis-
te en:

1) oxidar un ácido 5 (7)-alquil- o -alcoxi-7(5)-alquil-
tio-xantona-2-carboxílico o un éster alquílico (inferior)
del mismo con un perácido, seguido opcionalmente de hidró-
lisis para dar los correspondientes ácidos 5(7)-alquil- o
10 -alcoxi-7(5) (alquilsulfinil)-xantona-2-carboxílicos o sus
ésteres alquílicos inferiores y

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

2. Mejoras introducidas en el objeto de la patente prin-
cipal nº 404.790 por: Un procedimiento para la producción
de nuevos compuestos de ácidos xantona-2-carboxílicos 5-7-
disustituidos según la Reivindicación 1, para la preparación
20 de un compuesto de fórmula:

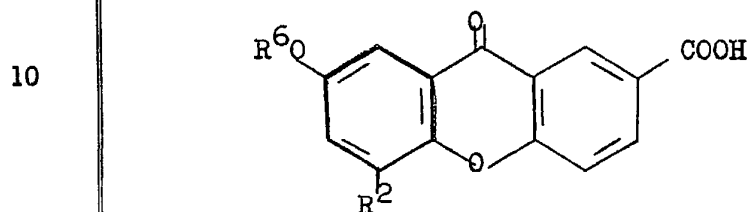


25 donde R^2 es metilsulfinilo, R^4 es n-octilo y el compuesto
obtenido es ácido 5-n-octiloxi-7-metilsulfinilxantona-2-car-
boxílico.

3. Mejoras introducidas en el objeto de la patente prin-
cipal nº 404.790 por: Un procedimiento para la producción
30 de nuevos compuestos de ácidos xantona-2-carboxílicos 5-7-

1 disustituidos, según la Reivindicación 2, donde R^2 es metil-
sulfínilo, R^4 es n-dodecilo y el compuesto obtenido es áci-
do 5-n-dodeciloxi-7-metilsulfínilxantona-2-carboxílico.

5 4. Mejoras introducidas en el objeto de la patente prin-
cipal nº 404.790 por: Un procedimiento para la producción;
de nuevos compuestos de ácidos xantona-2-carboxílicos 5-7-
disustituidos según la Reivindicación 1 para la preparación
de un compuesto de fórmula:



15 donde R^2 es metilsulfínilo, R^6 es n-octilo y el compuesto
obtenido es ácido 5-metilsulfínil-7-n-octiloxixantona-2-car-
boxílico.

20 5. Mejoras introducidas en el objeto de la patente prin-
cipal nº 404.790 por: Un procedimiento para la producción
de nuevos compuestos de ácidos xantona-2-carboxílicos 5-7-
disustituidos según la Reivindicación 4, donde R^2 es metil-
sulfínilo, R^6 es n-dodecilo y el compuesto obtenido es áci-
do 5-metilsulfínil-7-n-dodeciloxixantona-2-carboxílico.

25 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha
de recaer el primer Certificado de Adicción que se solicita
por: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN
CIPAL Nº 404.790 POR: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION
DE NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDOS XANTONA-2-CARBOXILICOS 5,7-
DISUSTITUIDOS.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de treinta y nueve
páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de enero de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



5

10

15

20

25

30