

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES	(11) NUMERO	A1
	(12) FECHA DE PRESENTACION	

434.431

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
5016/74	4 de febrero de 1.974	INGLATERRA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL XANTENO.

(71) SOLICITANTE (S)

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Imperial Chemical House, Millbank, Londres, SW1P 3JP, Inglaterra

(72) INVENTOR (ES)

RONALS HILSON BEGG GALT Y ROMERT JAMES PEARCE.

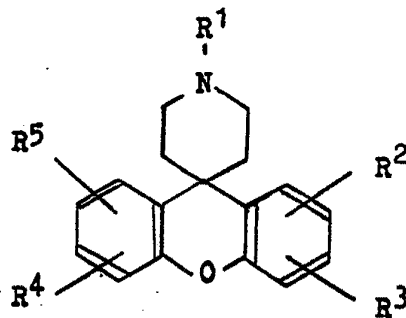
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. JAIME GOMEZ-ACEBO

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados del xanteno que poseen propiedades analgésicas.

Según la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un derivado de xanteno de fórmula:



en la que R¹ representa:

1. un átomo de hidrógeno ó
2. un radical alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;
3. un radical alqueno de 3 a 10 átomos de carbono;
4. un radical haloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono;
5. un radical cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido en el núcleo cicloalquilo por un radical arilo de 6 a 10 átomos de carbono o por uno o dos radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
6. un radical fenilo;
7. un radical arilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido en el núcleo arilo por 1 a 3 átomos de halógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
8. un radical arilalquilo de 8 a 12 átomos de carbono, opcionalmente sustituido en el núcleo arilo por 1 a 3 átomos de halógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
9. un radical hidroxialquilo de 2 a 5 átomos de car-

bono;

10. un radical dialquilaminoalquilo de 4 a 8 átomos de carbono;

5 11. un radical carbamoilalquilo de 2 a 8 átomos de carbono;

12. un radical alquilcarbamoilalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

13. un radical dialquilcarbamoilalquilo de 4 a 8 átomos de carbono; ó

10 14. un radical alcanoilalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; al menos uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es un radical hidroxil y los restantes miembros de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 que pueden ser iguales o diferentes, representan:

15 15. átomos de hidrógeno ó

16. átomos de halógeno; ó por

17. radicales alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

18. radicales haloalquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

19. radicales hidroxil;

20 .radicales tiol;

20 21. radicales alcanoilamino de 1 a 5 átomos de carbono;

22. radicales ariloiloxil de 7 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos en el núcleo arilo por 1 a 3 átomos de halógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

25 23. radicales hidroxialquilo de 1 a 5 átomos de carbono;

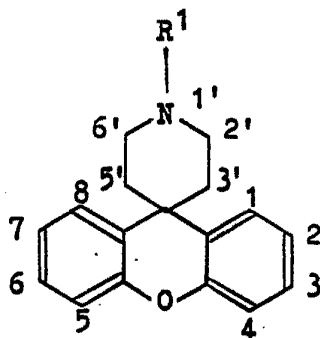
24. radicales alquilsulfinilo de 1 a 5 átomos de carbono;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

30 Debe entenderse que cuando R^1 es un radical alquenilo,

ó haloalqueno, el doble enlace que contiene está separado del átomo de nitrógeno del anillo espiropiperidina por al menos un átomo de carbono, y cuando R¹ es un radical hidroxialquilo o dialquilaminoalquilo, el átomo de oxígeno o nitrógeno que contiene está separado del átomo de nitrógeno del anillo espiropiperidina por al menos 2 átomos de carbono.

El sistema de numeración empleado en esta memoria, para describir la posición de un sustituyente sobre el núcleo xanteno, es como sigue:



La referencia a la sustitución sobre una posición particular significa la sustitución en aquella posición numerada del núcleo xanteno como anteriormente se ha definido.

Un valor particular para R¹, cuando este es un radical alquilo, es un radical alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo un radical metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, p-butilo, n-pentilo ó n-hexilo.

Un valor particular para R¹, cuando este es un radical alqueno es un radical alqueno de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo un radical alilo, 2-metilprop-2-enilo ó 3-metilbut-2-enilo.

Un valor particular para R¹ cuando este es un radical haloalquilo, es un radical haloalqueno de 3 ó 4 átomos de car

bono, por ejemplo, un radical 3-cloroprop-2-enilo.

Un valor particular para R^1 cuando éste es un radical cicloalquilalquilo es un radical ciclopropilmetilo ó ciclobutilmetilo.

5 Un valor particular para R^1 cuando éste es un radical arilalquilo es un radical bencilo o fenetilo.

Un valor particular para R^1 cuando éste es un radical aroilalquilo es un radical 3-(4-fluorbenzoil)propilo.

10 Un valor particular para R^1 cuando éste es un radical hidroxialquilo es un radical 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo ó 2-hidroxi-1-metiletilo.

Un valor particular para R^1 cuando éste es un radical dialquilaminoalquilo es un radical dialquilaminoalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un radical 2-dimetilaminoetilo.

15 Un valor particular para R^1 cuando éste es un radical carbamoilalquilo es un radical carbamoilalquilo de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo un radical carbamoilmetilo.

20 Un valor particular para R^1 cuando éste es un radical alquilcarbamoilalquilo es un radical alquilcarbamoilalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo un radical metilcarbamoilmetilo.

25 Un valor particular para R^1 cuando éste es un radical dialquilcarbamoilalquilo es un radical dialquilcarbamoilalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un radical dimetilcarbamoilmetilo.

Un valor particular para R^1 cuando éste es un radical alcanoilalquilo es un radical alcanoilalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un radical acetilmetilo.

30 Un valor particular para R^2 , R^3 , R^4 ó R^5 cuando éstos son un átomo de halógeno, es un átomo de fluor, cloro o bromo.

Un valor particular para R^2 , R^3 , R^4 ó R^5 cuando éstos son un radical alquilo, es un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo un radical metilo.

5 Un valor particular para R^2 , R^3 , R^4 ó R^5 cuando éstos son un radical haloalquilo es un radical haloalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo un radical trifluorometilo.

Un valor particular para R^2 , R^3 , R^4 ó R^5 cuando éstos son un radical alcancilamino es un radical alcancilamino de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo un radical acetilamino.

10 Un valor particular para R^2 , R^3 , R^4 ó R^5 cuando éstos son un radical aroiloxi es un radical 4-clorobenzoiloxi.

Un valor particular para R^2 , R^3 , R^4 ó R^5 cuando éstos son un radical hidroxialquilo es un radical hidroxialquilo de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo un radical hidroximetilo.

15 Un valor particular para R^2 , R^3 , R^4 ó R^5 cuando éstos son un radical alquilsulfinilo es un radical alquilsulfinilo de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo un radical metilsulfinilo.

20 Grupos particulares de compuestos obtenidos por el proceso de la invención, estando descrito cada sustituyente mediante un número como antes se ha definido, son los siguientes:

$R^1 = 1$ ó 2

$R^2 =$ hidroxil sustituido en la posición 4

R^3 , R^4 , $R^5 =$ hidrógeno

$R^1 =$ hidrógeno, metilo o etilo

25 $R^2 =$ hidroxil sustituido en la posición 4

R^3 , R^4 , $R^5 =$ hidrógeno

$R^1 = 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14$ ó 15

$R^2 =$ hidroxil sustituido en la posición 4

$R^4 = 17, 18, 19, 22$ ó 29 sustituido en la posición 6, 7 ó 8

30 R^3 , $R^5 =$ hidrógeno

R¹ = 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ó 15

R² = hidroxil sustituido en la posición 4

R⁴ = 17, 18, 19, 22 ó 29 sustituido en la posición 6, 7 u 8

R³, R⁵ = hidrógeno

5 R¹ = metilo

R² = hidroxil sustituido en la posición 4

R⁴ = 17, 18, 19, 22 ó 29 sustituido en la posición 6, 7 u 8

R³, R⁵ = hidrógeno

R¹ = metilo

10 R² = hidroxil sustituido en la posición 4

R⁴ = fluor, cloro, hidroxil o metilsulfinilo sustituido en la posición 6 ó fluor o cloro sustituido en la posición 7 u 8

R³, R⁵ = hidrógeno.

15 En los ejemplos se describen compuestos particulares obtenidos por la invención y de aquellos el compuesto preferido es aquél en donde:

R¹ = metilo

R² = hidroxil sustituido en la posición 4

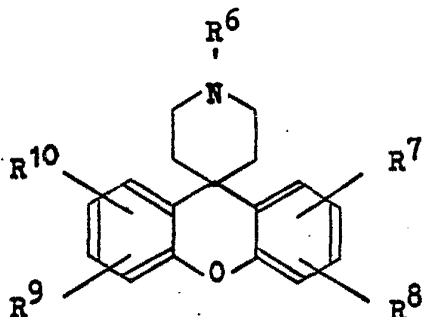
R⁴ = cloro o metilsulfinilo sustituido en la posición 6

20 R³, R⁵ = hidrógeno

y las sales del mismo como anteriormente se ha definido.

25 Una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, adecuada, de la invención, es por ejemplo un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato o sulfato, o un citrato, acetato, maleato u oxalato.

El procedimiento de la invención para preparar los derivados de xanteno anteriormente descritos, comprende la síntesis siguiente: se reemplaza por hidrógeno la parte alquilo del radical alcoxi de un compuesto de fórmula III:



III

5
10
15
en donde R^6 tiene el valor establecido anteriormente para R^1 y en donde por lo menos uno de los radicales R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es un radical alcoxi y los restantes miembros de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen los valores establecidos anteriormente para R^2 , R^3 , R^4 y R^5 . La reacción se puede efectuar con un ácido, por ejemplo con HBr en ácido acético, a reflujo, o con HBr acuoso al 48 % p/v a reflujo; con tribromuro de boro en un disolvente tal como cloro de metileno; con hidrocloreuro de piridina, por ejemplo calentando a 200°C ; con etanotiolato sódico o tiofenóxido de sodio, por ejemplo calentando en un disolvente, tal como dimetilformamida, a $100-150^{\circ}\text{C}$ bajo argón; o con yoduro de litio.

20
Los derivados de xanteno obtenidos por la invención se pueden convertir a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por medios convencionales.

Los materiales de partida útiles en el proceso de la invención se pueden preparar a partir de compuestos conocidos, como se describe en los ejemplos.

25
30
Los compuestos obtenidos por la invención tienen actividad analgésica en animales de sangre caliente. Esto se demuestra por la actividad en varios ensayos normalizados con respecto a la detección de la actividad analgésica, por ejemplo el ensayo de convulsiones en el ratón (Collier et al., Brit. J. Pharmac. Chemother., 1968, 32, 295; Whittle, Brit. J. Pharmac. Che-

mother., 1964, 22, 246) y en el ensayo del pellizco del rabo del ratón (Bianchi and Franceschini, Brit. J. Pharmac. Chemother., 1954, 9, 280). Estos ensayos se efectúan del siguiente modo:

Ensayo del pellizco del rabo

5 10 ratones hembra con un peso corporal de unos 20 g, se dosifica, cada uno de ellos, por vía subcutánea, con el compuesto a ensayar. Transcurridos 20 minutos, los ratones se colocan en un redondel de plástico (30 cm de diámetro) y se coloca un clip arterial en el rabo, a una distancia de 1 cm de la rabadilla. En el caso de que un ratón individual no responda al estímulo doloroso del clip en el espacio de un periodo de 10 segundos, es registrado como analgesado. De este modo, la analgesia del 50 % corresponde a cinco ratones de 10 que muestran una respuesta negativa al clip.

15 Ensayo de la convulsión

 Se produce un estímulo doloroso por inyección de una solución acuosa al 0,25 % v/v de ácido acético o una solución acuosa al 0,03 % p/p de acetilcolina en el peritoneo de un ratón hembra. La respuesta característica a este dolor es una constricción abdominal en combinación con un alargamiento del cuerpo.

20 Método del ácido acético

 De un grupo de 12 ratones hembra, de 20 g, 6 de ellos se dosifican, subcutánea u oralmente, con el compuesto a ensayar, y los 6 restantes actúan como controles. Transcurridos 20 minutos, los 12 ratones reciben una inyección de la solución de ácido acético (0,4 ml) y se colocan entonces en un recipiente de plástico dividido en 12 compartimentos. El número de convulsiones de cada ratón se registra entonces, en un periodo de 15 minutos, a partir de 3 minutos después de la inyección del agente. El

número total de convulsiones registradas para el grupo tratado son entonces sumados y comparados con el total encontrado en el grupo de control. Los resultados se expresan como analgesia en tanto por ciento, del siguiente modo:

$$100 - \left(\frac{\text{Grupo de droga}}{\text{Grupo de control}} \times 100 \right)$$

Método de la acetilcolina

De un grupo de 12 ratones hembra, de 20 g, seis de ellos se dosifican, subcutánea u oralmente, con el compuesto a ensayar, y los seis restantes actúan como controles. Transcurridos 30 minutos, los 12 ratones reciben una inyección intraperitoneal de 0,2 ml de la solución de acetilcolina, y se colocan en una plataforma de plástico (de 30 cm de diámetro). Los ratones que no se convulsionan durante el minuto inmediatamente después a la inyección, son considerados como analgesados. Los resultados se expresan como analgesia en tanto por ciento, del siguiente modo:

$$\frac{\text{No. de animales dosificados sin convulsión}}{\text{No. de controles con convulsión}} \times 100$$

(El promedio, el 95 % aproximadamente de los controles responde al desafío de la acetilcolina).

Todos los compuestos ejemplificados en esta memoria son activos sobre al menos uno de estos ensayos normalizados, a una dosis igual o inferior a 100 mg/kg de la base libre. El compuesto de la invención 6-cloro-4-hidroxi-1'-metilxanteno-9-espiro-4'-piperidina tiene un valor LD₅₀ por vía oral en el ratón, superior a 200 mg/kg. El calor LD₅₀ del mismo compuesto, cuando se dosifica intravenosamente, es superior a 25 mg/kg. Otros valores LD₅₀ para los compuestos de la invención, cuando se dosifi

can intravenosamente, son los siguientes:

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	LD ₅₀ (mg/kg)
4-OH	H	8-F	H	>20

5

Dentro de los analgésicos de la presente invención, pueden identificarse por lo menos tres subclases:

10

1. Los compuestos en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un radical metilo o etilo, R² es un radical hidroxil sustituido en la posición 4 y R³, R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno, son analgésicos narcóticos, es decir analgésicos del tipo morfina, con una gama de actividades desde la codeína a la morfina.

15

2. Los compuestos en donde R¹ es distinto a hidrógeno, un radical metilo o etilo, R² es un radical hidroxil sustituido en la posición 4, y R³, R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno, son analgésicos agonísticos parciales, es decir analgésicos, del tipo pentazocina, que antagonizan parcialmente el efecto de la morfina.

20

3. Los compuestos en donde R¹ es hidrógeno o metilo, R² es un radical hidroxil sustituido en la posición 4, R⁴ tiene el valor 17, 18, 19, 22 ó 29, sustituido en la posición 6, 7 u 8 y R³ y R⁵ son átomos de hidrógeno, poseen diversas mezclas de propiedades analgésicas y sedantes.

25

Los derivados de xanteno obtenidos por la invención se pueden usar como una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un derivado de xanteno, en asociación con un diluyente o vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable.

30

La composición farmacéutica pueden encontrarse, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral, pa-

5 reneral o rectal, para cuyo fin se puede formular por medios conocidos en la técnica en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, estériles, inyectables, polvos dispersables o supositorios.

10 La composición farmacéutica puede contener también, además del derivado de xanteno, una o más drogas conocidas elegidas entre otros agentes analgésicos, por ejemplo aspirina, paracetamol, fenacetina, codeína, petidina y morfina, y agentes antiinflamatorios, por ejemplo naproxen, indometacina e ibuprofen, agentes neurolépticos tales como clorpromazina, proclorperazina, trifluorperazina y haloperidol y otras drogas sedantes y tranquilizantes tales como clordiazepóxido, fenobarbitona y amilobarbitona.

15 Una composición farmacéutica preferida es una adecuada para la administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo tabletas y cápsulas; que contiene entre 1 y 200 mg de ingrediente activo, o una forma adecuada para inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo una solución acuosa estéril que contiene entre 1 y 50 mg/ml de ingrediente activo.

25 La composición farmacéutica se administrará normalmente a las personas para el tratamiento o prevención del dolor, en una dosis tal que cada paciente reciba una dosis oral comprendida entre 30 y 300 mg de ingrediente activo, una dosis intramuscular o subcutánea comprendida entre 30 y 150 mg de ingrediente activo o una dosis intravenosa comprendida entre 15 y 75 mg de ingrediente activo, administrándose la composición dos o tres veces al día.

30 La invención se ilustra, pero no se limita, por los

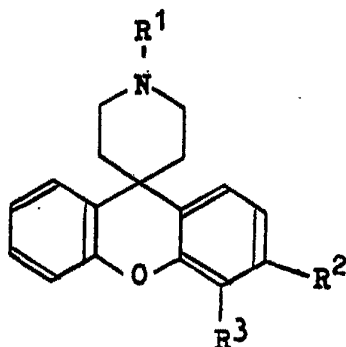
siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Se calienta bajo reflujo, durante 2 horas, 1 g de hidrocloreuro de 1'-metil-4-metoxixanteno-9-espiro-4'-piperidina en una solución de ácido bromhídrico al 45 % p/v en 10 ml de ácido acético glacial. La solución se basifica con bicarbonato sódico, se diluye con agua y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora hasta sequedad. El residuo se recristaliza en tolueno-éster de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar 1'-metil-4-hidroxixanteno-9-espiro-4'-piperidina, p.f. 171-173°C.


EJEMPLO 2

Se repite el proceso de desmetilación descrito en el ejemplo 1, bien empleando el método descrito en el ejemplo 1 o bien por uno de los métodos descritos a continuación, y usando el derivado de metoxixanteno adecuado como material de partida en lugar de 1'-metil-4-metoxixanteno-9-espiro-4'-piperidina. De este modo, se preparan los siguientes compuestos:




R ¹	R ²	R ³	Método	Sal	p.f. (°C)	Disolvente
H	H	OH	A	HCl	> 300	etanol-éster
-CH ₂ CH ₃	H	OH	C	Base libre	164-166	éster-P.E. (p.e. 60-80°C)

Continuación

	R ¹	R ²	R ³	Método	Sal	p.f. (°C)	Disolvente
5	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	OH	B	HCl	∞	
	-CH ₂ CH=CH ₂	H	OH	B	HCl	150 (descomp.)	etanol-éter
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \\ -\text{CH}_2-\text{CH} \\ \diagdown \quad \\ \text{CH}_2 \end{array}$	H	OH	B	HCl	226-227	etanol-éter
	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH} \quad -\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	H	OH	B	HCl	∞	
	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C} \end{array}$	H	OH	B	HCl	∞	
15	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$	H	OH	D	oxalato	200 (descomp.)	acetato de etilo-metanol
					HCl	203-205	metanol-éter
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	OH	D	acetato	173-176	acetato de etilo-P.S. (p.e. 80-100°C)
	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	OH	F	oxalato	200 (descomp.)	metanol-éter
25	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHOHCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	H	OH	D	oxalato	165 (descomp.)	acetato de etilo-metanol
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	OH	D	HCl	152 (descomp.)	metanol-éter
30	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}.\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	H	OH	F	oxalato	195 (descomp.)	metanol-éter
	-CH ₂ CH ₂ - 	H	OH	D	oxalato	250	acetato de etilo-metanol

Continuación)

R ¹	R ²	R ³	Método	Sal	p.f.(°C)	Disolvente
	H	OH	D	HCl	222-224	metanol-éter
-CH ₃	-OH	H	D	Base libre	220-230	acetato de etilo- éter de petróleo (p.e. 60-80°C)

5

* Estructura determinada por espectrometría de masa como sigue:

10

R ¹	M ⁺	m/e
-CH ₂ CH ₂ CH ₃	309	99
-CH ₂ -CH-CH ₂ CH ₂ CH ₂	335	125
-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	335	125

15

A. Como en el ejemplo 1.

20

B. Se añade tribromuro de boro en exceso, en cloruro de metileno, gota a gota, a una solución agitada del metiléter en cloruro de metileno, a -5°C. La mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se añade una solución saturada de bicarbonato sódico y la capa de cloruro de metileno se separa, se lava con agua, se seca y se trata con ácido clorhídrico etéreo en exceso. Se recristaliza el hidrocloreuro precipitado.

25

C. El metiléter se refluje en ácido bromhídrico acuoso al 48 % durante 30 minutos. Se añade acetato de etilo y luego una solución saturada de bicarbonato sódico y la capa orgánica se separa, se seca y se evapora. El producto se recristaliza.

30

D. El metiléter y el hidrocloreuro de piridina se calientan a

200°C bajo nitrógeno, durante 1 hora. La mezcla se enfría, se añade agua, se basifica con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca y se evapora. El producto se recrystaliza.

E. Una mezcla del metiléter y exceso de tioetóxido sódico en dimetilformamida, se calienta a 100°C durante 4 horas, bajo argon. Se añade agua a la mezcla enfriada la cual se acidifica luego con ácido clorhídrico 3N y se extrae con éter. La capa acuosa se basifica con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava, se seca y se evapora. El producto se recrystaliza.

F. Una mezcla del metiléter y exceso de tiofenóxido sódico en dimetilformamida, se calienta a 140°C durante 1 hora, bajo nitrógeno: la mezcla de reacción se elabora como en el ejemplo E.

EJEMPLO 3

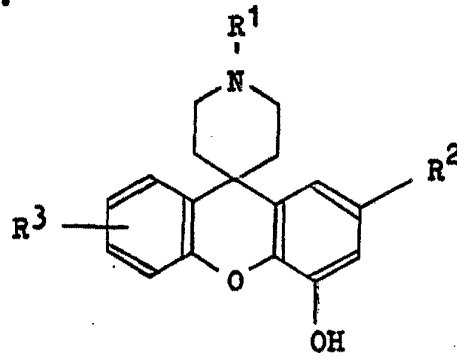
Se calienta a 200°C, durante 10 minutos, una mezcla de 1,3 g de oxalato ácido de 1'-(prop-2-enil)-4-metoxixanteno-9-espiro-4'-piperidina e hidrocloreuro de piridina preparado a partir de 9 ml de piridina y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se enfría y se añaden 20 ml de agua. La solución se basifica con una solución diluida de carbonato sódico y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca con sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El residuo sólido se recrystaliza en acetato de etilo-éter de petróleo (p.e. 80-100°C) para dar 1'-(3-cloro-prop-2-enil)-4-hidroxixanteno-9-espiro-4'-piperidina, p.f. 153-155°C.

EJEMPLO 4

Se repite uno de los procedimientos de desmetilación

descritos en el ejemplo 2 utilizando el derivado metoxixanteno adecuado como material de partida, para obtener así los siguientes compuestos:

5



10

R ¹	R ²	R ³	Método	Sal	p.f. (°C)	Disolvente de recristalización
-CH ₂ -△	H	7-Cl	B	HCl H ₂ O	*	
-CH ₃	H	6-Cl	C	HCl 1/4 H ₂ O	265-267	etanol-éter
-CH ₃	H	6-OH	C	HCl 3/4 H ₂ O		etanol-éter
-CH ₂ -□	H	7-Cl	B	HCl 1/2 H ₂ O	*	
-CH ₃	H	7-CF ₃	C	HCl 1/2 H ₂ O	188	acetato de etilo
-CH ₂ CH(OH)CH ₃	H	7-Cl	B	HCl	*	
-CH ₃	H	6-SCH ₃	B	HCl	276-277	etanol-éter
-CH ₃	Cl	H	C	HCl	268-272	acetato-éter de etilo
-CH ₃	H	6-F	B	HCl 1/2 H ₂ O	259-260 (descomp.)	etanol-éter
-CH ₃	H	7-F	C	HCl 1/2 H ₂ O	242-244	acetato de etilo
-CH ₃	H	8-F	C	HCl	> 300	isopropanol-éter

Continuación

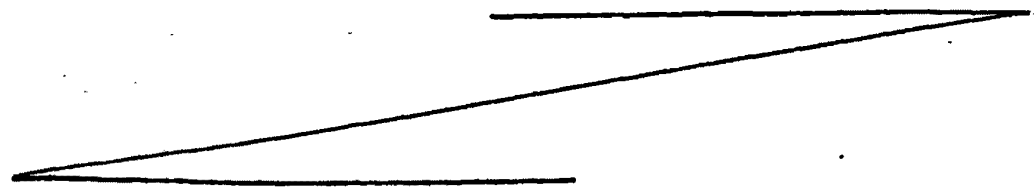
R ¹	R ²	R ³	Método	Sal	p.e. (°C)	Disolvente de recristalización
-CH ₃	H	7-Cl	C	HCl	181-184 (descomp.)	isopropanol-éter
-CH ₂ CH ₂ OH	H	H	E	HCl	248	acetato de etilo
-CH ₂ CH(OH)CH ₃	H	H	B	HCl H ₂ O	199-201	etanol-éter

* cristales no cristalinos-estructuras confirmadas por microanálisis y por espectrometría de masa como sigue:

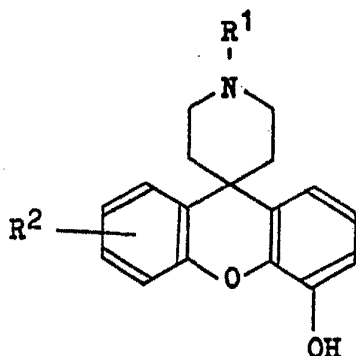
R ¹	M ⁺	m/e
$ \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \\ -\text{CH}_2-\text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array} $	355	111
$ \begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} $	369	125
$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array} $	359	115

EJEMPLO 5

Se repite uno de los procesos descritos en el ejemplo 2, con lo que se obtienen los siguientes compuestos:



5



R ¹	R ²	Proceso	Sal	p.f. (°C)	Disolvente de recristalización
-CH ₂ C≡CH	H	D	HCl	246-247	etanol/éter
-CH ₂ CONHCH ₃	H	D	HCl.H ₂ O	168	acetato de etilo
-CH ₂ CON(CH ₃) ₂	H	D	HCl.H ₂ O	184-186	acetato de etilo
-CH ₃	6-CH ₃ SO	D	HCl.½H ₂ O	282-283	etanol/éter
-CH ₃	8-CH ₃	C	HCl.½H ₂ O	298-300 (descomposición)	etanol/éter
-CH ₃	8-Cl	C	HCl.½H ₂ O	297-300 (descomposición)	isopropanol/éter
-CH ₃	6-SO ₂ H ₅	C	HCl	222	etanol/éter
-CH ₂ CH ₂ COPh	H	A	HCl.½H ₂ O	215-217 (descomposición)	etanol/éter
-CH ₃	6-SO ₂ CH ₂ H ₅	C	HCl	287 (descomposición)	etanol/éter
-CH ₃	6-SCH(CH ₃) ₂	B	HCl.¾H ₂ O	232	etanol/éter
-CH ₃	6-SOCH(CH ₃) ₂	B	HCl.2 H ₂ O	270 (descomposición)	etanol/éter

Los materiales de partida útiles en los procesos descritos en los ejemplos 1-4 pueden prepararse como se describe en los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 6

5 Una solución de 9,1 g de xanteno en 75 ml de dimetilsulfóxido se añade, gota a gota, en 20 minutos, a temperatura ambiente, a una solución de metilsulfinilmetida de sodio [preparada del modo usual a partir de hidruro sódico (8 g de una dispersión al 60 % en aceite mineral) y 100 ml de dimetilsulfóxido.] con agitación en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de color rojo sangre se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos más, se enfría a 0°C y se añade entonces gota a gota, durante 15 minutos, una solución de 9,6 g de N-metil-di-(2-cloroetil)amina en 20 ml de dimetilsulfóxido, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Se añaden 500 ml de agua a la mezcla ahora incolora y la mezcla se extrae tres veces con éter. Los extractos etéreos combinados se secan sobre MgSO₄, se evaporan hasta sequedad y los 12,2 g de residuo gomoso se cromatografían sobre alúmina básica (brockmann Grado III), eluyendo con concentraciones aumentadas de cloroformo en petróleo ligero (p.e. 60-80°C). La elución con 5 % de cloroformo en petróleo ligero proporciona, tras evaporar el disolvente, una goma que se disuelve en éter y se trata con ácido clorhídrico etéreo. El sólido se recristaliza en etanol-éter para dar el hidrocloreuro de 1'-metilxanteno-9-espiro-4'-piperidina, p.f. 220-222°C.

EJEMPLO 7

30 Se calienta bajo reflujo, durante 3 horas, una mezcla de 50 mg de 1'-metilxanteno-9-espiro-4'-piperidin-2-ona, 25 mg de hidruro de litio-aluminio y 15 ml de tetrahidrofurano seco. Se añade una solución diluida de hidróxido sódico y la mezcla

se filtra a través de tierra de diatomeas. El tetrahidrofurano se separa del filtrado por evaporación bajo presión reducida y el residuo acuoso se extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre $MgSO_4$ y se trata con ácido clorhídrico etéreo. El sólido se recrystaliza en etanol-éter para dar hidrocloreto de 1'-metilxanteno-9-espiro-4'-piperidina, p.f. 220-222°C.

La 1'-metilxanteno-9-espiro-4'-piperidin-2'-ona empleada como material de partida se puede obtener como sigue:

Una solución de 18,2 g de xanteno en 150 ml de dimetilsulfóxido se añade gota a gota, en 20 minutos, a temperatura ambiente, a una solución de metilsulfonilmetida de sodio [preparada del modo usual a partir de hidruro sódico (12 g de una dispersión al 60 % en aceite mineral) y 150 ml de dimetilsulfóxido] con agitación, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de color rojo sangre se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos más, se enfría a 10°C y se añaden entonces, gota a gota, en 30 minutos, 21,3 g de 2-cloroetilviniléter. Se añaden 750 ml de agua a la mezcla ahora incolora y ésta se extrae tres veces con éter. Los extractos etéreos combinados se secan sobre $MgSO_4$ y se evapora hasta sequedad. El residuo, 28 g de 9,9-bis-(2'-viniloxietil)xanteno, se disuelve en 150 ml de acetona y se trata con un exceso de reactivo de Jones (ácido crómico en acetona) a 10°C. Se añade luego metanol y el disolvente se evapora. Al residuo se añade agua y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico, luego con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora hasta sequedad. El residuo sólido se recrystaliza en etanol para dar xanteno-9-espiro-4'-tetrahidropiran-2'-ona, p.f. 156-159°C.

Se calienta a 250°C una mezcla de 0,5 g de xanteno-9-

-espiro-4'-tetrahidropiran-2'-ona y 5 ml de metilamina, durante 4 horas, en un bombo de acero: El residuo gomoso (0,52 g) se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con concentraciones incrementadas de cloroformo en petróleo ligero (p.e. 70-80 °C). La elución con 25 % de cloroformo en petróleo ligero proporciona, tras evaporar el disolvente, un residuo sólido que se recrystaliza en etanol para dar 1'-metilxanteno-9-espiro-4'-piperidin-2'-ona, p.f. 158-159°C.

EJEMPLO 8

Una mezcla de 0,21 g de 9,9-di(2'-metanosulfoniloxietil)-xanteno y 0,21 g de fenetilamina, se calienta en un baño de vapor de agua, bajo nitrógeno, durante 20 horas. Se añade éter, se filtra un sólido insoluble y el filtrado se trata con ácido clorhídrico etéreo. El precipitado se filtra, se lava con agua y se cristaliza en etanol-éter para dar hidrocioruro de 1'-fenetilxanteno-9-espiro-4'-piperidina, p.f. 275°C. (con descomposición).

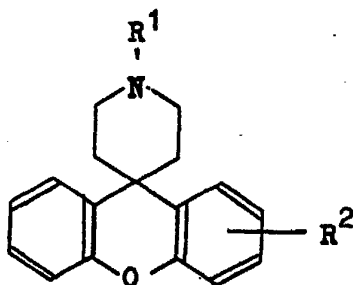
El 9,9-di(2'-metanosulfoniloxietil)xanteno empleado como material de partida, se puede preparar del siguiente modo:

Una mezcla de 57 g de 9,9-di(2'-viniloxietil)xanteno (preparado como en el ejemplo 2), 400 ml. de agua y 15 ml de ácido clorhídrico concentrado, se calienta en un baño de vapor de agua con fuerte agitación, durante 5 horas. La mezcla enfriada se extracta tres veces con éter y los extractos combinados se secan sobre MgSO₄ y se evapora hasta sequedad. El residuo sólido se recrystaliza en cloroformo-petróleo ligero (p.e. 60-80 °C) para dar 9,9-bis(2'-hidroxietil)xanteno, p.f. 144-145°C. Se añaden gota a gota, en 5 minutos, a 5°C, 588 mg de cloruro de metanosulfonilo a una solución de 0,54 g de 9,9-bis(2'-hidroxietil)xanteno en 5 ml de piridina seca, con agitación. La mezcla

se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 horas y se vierte luego en una mezcla de 20 ml de ácido clorhídrico 3N y 10 g de hielo y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con ácido clorhídrico 3N y agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora hasta sequedad. El residuo sólido se recrystaliza en acetona-petróleo ligero (p.e. 60-80°C) para dar 9,9-bis(2'-metanosulfoniloetil)xanteno, p.f. 121-122°C.

EJEMPLO 9

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 6 empleando la cantidad equivalente del xanteno sustituido adecuado como material de partida, en lugar de xanteno. De este modo, se preparan los siguientes compuestos:



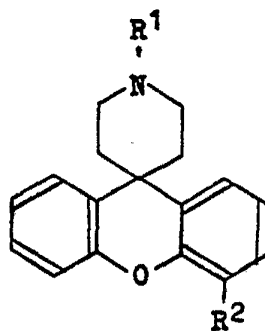
R ¹	R ²	Sal	p.f.(°C)
Me	2-Cl	HCl	238
Me	4-Cl	HCl	196-197
Me	2-Me	HCl	230
Me	2-CF ₃	HCl	305-306
Me	3-OMe	Maleato	141-143

EJEMPLO 10

Una mezcla de 4,7 g de 4-metoxi-9,9-di(2'-metanosul-





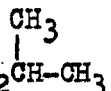
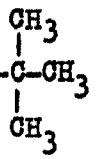

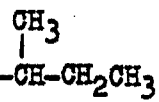
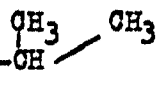
foniloxietil)xanteno y 15 ml de una solución al 33 % p/v de etilamina en etanol, se calienta en un tubo a 150°C, durante 3 horas. Se añade agua a la mezcla enfriada y se evapora el etanol. La mezcla se extrae con éter y el extracto etéreo se lava con una solución saturada de carbonato potásico y agua, se seca con MgSO₄ y se trata con ácido clorhídrico etéreo. El residuo gomoso se cristaliza en etanol-éter para dar hidrocloreto de 1'-etil-4-metoxixanteno-9-espiro-4'-piperidina, p.f. 222-224°C.

Se repite el proceso anterior empleando cantidades equivalentes del xanteno adecuado y amina como materiales de partida. De este modo, se obtienen los siguientes compuestos:



R ¹	R ²	Sal	p.f.(°C)	Disolvente
-CH ₂ CH ₃	H	HCl	247-248	etanol-éter
-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	HCl	269-272	etanol-éter
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	HCl	244-246	etanol-éter
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	HCl	268-270	etanol-éter
-CH ₂ CH=CH ₂	H	HCl	232-235	etanol-éter
-(CH ₂) ₄ CH ₃	H	HCl	265-270	etanol-éter

Continuación

R ¹	R ²	Sal	p.f. (°C)	Disolvente
$-(CH_2)_5CH_3$	H	HCl	260-264	etanol-éter
$\equiv-CH_2-$ 	H	HCl	242-245	etanol-éter
$\equiv-CH_2CH_2-$ 	H	HCl	265-270	etanol-éter
$-CH_2-CH$ 	H	HCl	258-261	etanol-éter
$-CH_2CH_2CH_3$	OCH ₃	HCl	254-256	etanol-éter
$-CH_2CH=CH_2$	OCH ₃	HCl	212-214	etanol-éter
$-CH_2-CH$ 	OCH ₃	HCl	228-230	etanol-éter
$-CH_2$ 	OCH ₃	HCl	215-217	
$-CH_2CH_2OH$	OCH ₃	oxalato	190-192	
$-C$ 	OCH ₃	oxalato	235 (descomp.)	
$-CH_2C\equiv CH$	OCH ₃	oxalato	226-228	
$-CH_2C$ 	OCH ₃	oxalato	222-226	
$-CH$ 	OCH ₃	oxalato	212 (descomp.)	
$-CH$ 	OCH ₃	oxalato	228 (descomp.)	metanol-éter

Continuación

R ¹	R ²	Sal	p.f.(°C)	Disolvente
$\begin{array}{c} \text{OH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	OCH ₃	oxalato	205 (descomp.)	metanol-éter
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	OCH ₃	oxalato	200 (descomp.)	metanol-éter
$\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	OCH ₃	HCl	241-242	
$\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	OCH ₃	Base libre	142-144	
$\begin{array}{c} \text{---} \\ \\ -\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	OCH ₃	oxalato	192 (descomp.)	metanol-éter

Estos compuestos se preparan calentando una mezcla de los reactantes bajo reflujo en xileno durante 0,5-3 horas.

El 4-metoxi-9,9-di(2'-metanosulfoniloetil)xanteno empleado como material de partida, puede prepararse repitiendo la segunda parte del ejemplo 7 y la segunda y tercera partes del ejemplo 8 utilizando 4-metoxixanteno como material de partida, y obteniéndose de este modo 4-metoxi-9,9-bis(2'-viniloxi-etil)xanteno, p.f. 138°C, 4-metoxi-9,9-bis(2'-hidroxietil)xanteno, p.f. 140-142°C y 4-metoxi-9,9-bis(2'-metanosulfoniloetil)xanteno, p.f. 152-154°C, respectivamente.

EJEMPLO 11

Una solución de 3 g de hidrocloreuro de 1'-bencil-4-metoxixanteno-9-espiro-4'-piperidina en 100 ml de etanol absoluto, se hidrogena utilizando un catalizador de paladio-carbón al 5% a 4 atmósferas de presión y 50°C. El catalizador se filtra y el disolvente se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza en etanol-éter para dar 4-metoxixanteno-9-espiro-4'-piperidina,

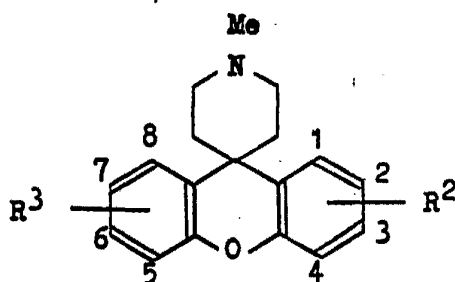
p.f. 214-216^o C.

EJEMPLO 12

Una mezcla de 2 g de 4-metoxixanteno-9-espiro-4'-piperi-
 dina, 1,15 g de 1-bromo-3-metilbut-2-eno, 0,59 g de bicarbonato
 5 sódico y 20 ml de dimetilformamida, se calienta bajo reflujo du-
 rante 4 horas. La mezcla se enfría, se vierte en agua y se ex-
 tracta con cloroformo. El extracto clorofórmico se lava con
 agua, se seca con MgSO₄ y se evapora para dar un residuo gomoso.
 El residuo se disuelve en isopropanol y se trata con ácido clor-
 10 hídrico etéreo. El residuo se recristaliza en isopropanol-éter
 para dar hidrocloreuro de 1'-(3-metilbut-2-enil)-4-metoxixanteno-
 -9-espiro-4'-piperidina, p.f. 247-249^o C.

EJEMPLO 13

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 6
 15 utilizando la cantidad equivalente del xanteno sustituido adecua-
 do como material de partida, en lugar de xanteno. Los siguien-
 tes compuestos se obtienen de este modo:



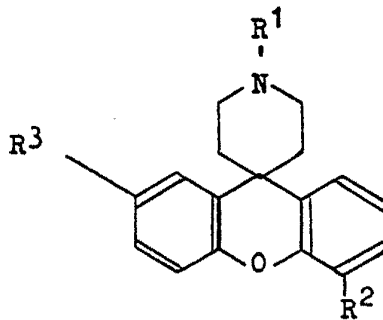
R ²	R ³	Sal	p.f. (°C)
4-OMe	6-OMe	HCl 1 H ₂ O	138 - 139
4-OMe	6-Cl	HCl 2 H ₂ O	154 - 157
4-OMe	7-CF ₃	HCl	295 - 296
4-OMe	6-SMe	HCl	112 - 113
4-OMe	2-Cl	HCl	265 - 268

R ²	R ³	Sal	P.f. (°C)
2,3-diCl	H	oxalato	183 - 185
2-CH-Me OH	H	HCl 1/4 H ₂ O	208 - 210
3-Cl	H	maleato	174 - 176
4-OMe	6-F	HCl 1 H ₂ O	114 - 117
4-OMe	7-F	HCl 1/4 H ₂ O	252 - 255
4-OMe	8-F	HCl 1/4 H ₂ O	195 - 200 [≠]

[≠] Recristalizado en isopropanol-éter.

EJEMPLO 14

Repitiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 10, y utilizando como materiales de partida el dimetanosulfonato adecuado y la amina adecuada, se preparan los siguientes compuestos:



R ¹	R ²	R ³	Sal	p.f.(°C)	Disolvente de recristalización
-CH ₂ -□	OCH ₃	Cl	HCl	245-248	etanol-éter
-CH ₂ -△	OCH ₃	Cl	HCl	274-277	etanol-éter
-CH ₃	OCH ₃	Cl	HCl	248-252	isopropanol-éter

R ¹	R ²	R ³	Sal	p.f.(°C)	Disolvente de recristalización
-CH ₂ CONH ₂	H	H	HCl	266 (desc.)	etanol-éter
-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	2 HCl- 2 H ₂ O	265-268	etanol

El 2-cloro-9,9-di-(2-metanosulfiniloxietil)-5-metoxixanteno, usado como material de partida, se puede preparar como sigue:

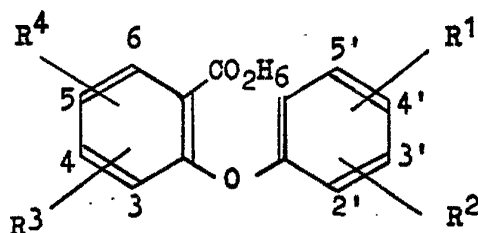
Se repite la segunda parte del ejemplo 7 utilizando 2-cloro-5-metoxixanteno como material de partida en lugar de xanteno. Se repiten entonces las partes segunda y tercera del ejemplo 8 utilizando el derivado bis-biniloxietilo obtenido inmediatamente antes como material de partida. De este modo se obtiene 9,9-bis-(2-hidroxietil)-2-cloro-5-metoxixanteno, p.f. 192-195°C tras la recristalización en tolueno y 2-cloro-9,9-di-(2-metanosulfiniloxietil)-5-metoxixanteno, p.f. 165-167°C tras la recristalización en tolueno-éter de petróleo (p.e. 60-80°C), respectivamente.

EJEMPLO 15

Una mezcla de 9,5 g de ácido 2,5-diclorobenzóico, 7,4 g de 2-metoxifenol y 1 g de bronce de cobre, se añade a una solución de metóxido sódico en metanol preparada a partir de 2,53 g de sodio y 50 ml de metanol. El metanol en exceso se evapora y se añaden 50 ml de 1,2-diclorobenceno al residuo. La mezcla se agita y calienta bajo reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico 3N, se filtra para separar el bronce de cobre y se extracta con cloroformo. La capa orgánica se separa y extracta con una solución saturada de bicarbonato sódico. El extracto de bicarbonato sódico se acidifi-

ca. El precipitado se filtra, se disuelve en tolueno y la solución en tolueno se trata con carbón, se filtra y se evapora el disolvente. El residuo sólido se recristaliza en tolueno-éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar ácido 5-cloro-2-(2'-metoxifenoxi)benzónico, p.f. 115-118°C.

Se repite el procedimiento anterior utilizando cantidades equivalentes del ácido 2-clorobenzónico adecuado en lugar del ácido 2,5-diclorobenzónico y el fenol sustituido adecuado en lugar de 2-metoxifenol, como materiales de partida, y bronce de cobre o bronce de cobre con una traza de yoduro cuproso como catalizador. De este modo, se obtienen los siguientes compuestos:



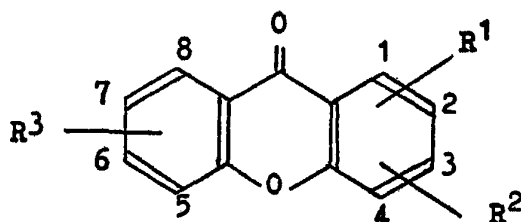
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. (°C)	Disolvente de recristalización
H	2'-OMe	4-Cl	H	≡	metanol-agua
H	2'-OMe	5-CF ₃	H	115-116	metanol-agua
H	2'-OMe	6-F	H	147-150	acetato de etilo-éter de petróleo (p.e. 60-80°C)
4'-Cl	2'-OMe	H	H	161-163	tolueno
H	H	4-Cl	5-Cl	156-158	tolueno
H	2'-OMe	4-F	H	≡	isopropanol

≡ Compuesto caracterizado por su espectro infra-rojo

EJEMPLO 16

Se calienta en un baño de vapor de agua, durante 3 horas, una mezcla de 15 g de ácido 5-cloro-2-(2'-metoxifenoxi)benzoico y 75 g de ácido polifosfórico. La mezcla se vierte en una solución de hidróxido amónico 10N y el precipitado se filtra, se seca y se recristaliza en tolueno para dar 3-cloro-5-metoxixantona, p.f. 201-202°C.

Se repite el procedimiento anterior usando el ácido benzoico sustituido adecuado para preparar los siguientes compuestos:



R ¹	R ²	R ³	p.f. (°C)	Disolvente de recristalización
2-Cl	H	5-OMe	194-195	tolueno
2-CF ₃	H	5-OMe	≠	metanol
1-F	H	5-OMe	219-220	tolueno
2-Cl	H	4-OMe	209-210	metanol
2-Cl	3-Cl	H	174-175	tolueno
3-F	H	5-OMe	178	isopropanol

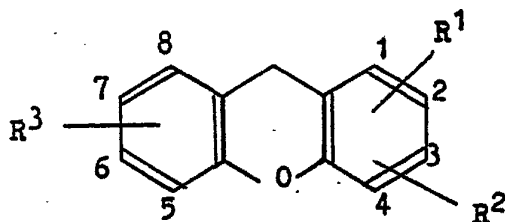
* Este compuesto se caracteriza por su espectro infra-rojo.

EJEMPLO 17

Una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (1M, 38 ml), se añade lentamente a una solución de 15 g de 3-cloro-5-metoxixantona en 200 ml de tetrahi-

drofurano. La mezcla se refluje durante 2 horas, se enfría a temperatura ambiente y se vierte en agua. El precipitado se filtra, se seca y se recrystaliza en metanol para dar 3-cloro-5-metoxixanteno, p.f. 106-108°C.

5 Se repite el procedimiento anterior usando la xantona adecuada, para preparar los siguientes compuestos:



10

15

20

25

R ¹	R ²	R ³	p.f. (°C)	Disolvente de recrystalización
2-Cl	H	5-OMe	105-106	metanol
2-CF ₃	H	5-OMe	138-139	metanol
1-F	H	5-OMe	105-107	metanol
2-Cl	H	4-OMe	83-84	metanol
2-Cl	3-Cl	H	≠	metanol
3-F	H	5-OMe	≠	isopropanol
3-OMe	H	5-OMe	135-136	metanol-agua
2-F	H	5-OMe	≠	metanol
3-SMe	H	5-OMe	≠	metanol

≠ Este compuesto se caracteriza por su espectro infra-rojo

≠ Este compuesto se caracteriza por espectrometría de masa.

EJEMPLO 18

30

Se añaden 5 g de 2-metoxifenol a una mezcla agitada de 1,2 g de hidruro sódico (dispersión al 80 % p/p en aceite n.º

neral) y 50 ml de dimetilsulfóxido. Una vez terminado el desprendimiento de hidrógeno, se añade una solución de 5 g de la sal potásica de ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico en 20 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se agita y calienta durante la noche en un baño de vapor de agua.

La mezcla se enfría y se vierte en ácido clorhídrico 3N en exceso. El precipitado gomoso se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se extrae con una solución saturada de bicarbonato sódico. La acidificación del extracto de bicarbonato sódico proporciona un precipitado sólido. Este precipitado se recristaliza en metanol-agua para dar ácido 2-(2'-metoxifenoxi)-5-nitrobenzoico, p.f. 162-165 °C.

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 16 usando la cantidad equivalente de ácido 2-(2'-metoxifenoxi)-5-nitrobenzoico en lugar de ácido 4-cloro-2-(2'-metoxifenoxi)benzoico. Se obtiene así 5-metoxi-2-nitroxantona, p.f. 224-226 °C, tras la recristalización en dimetilformamida.

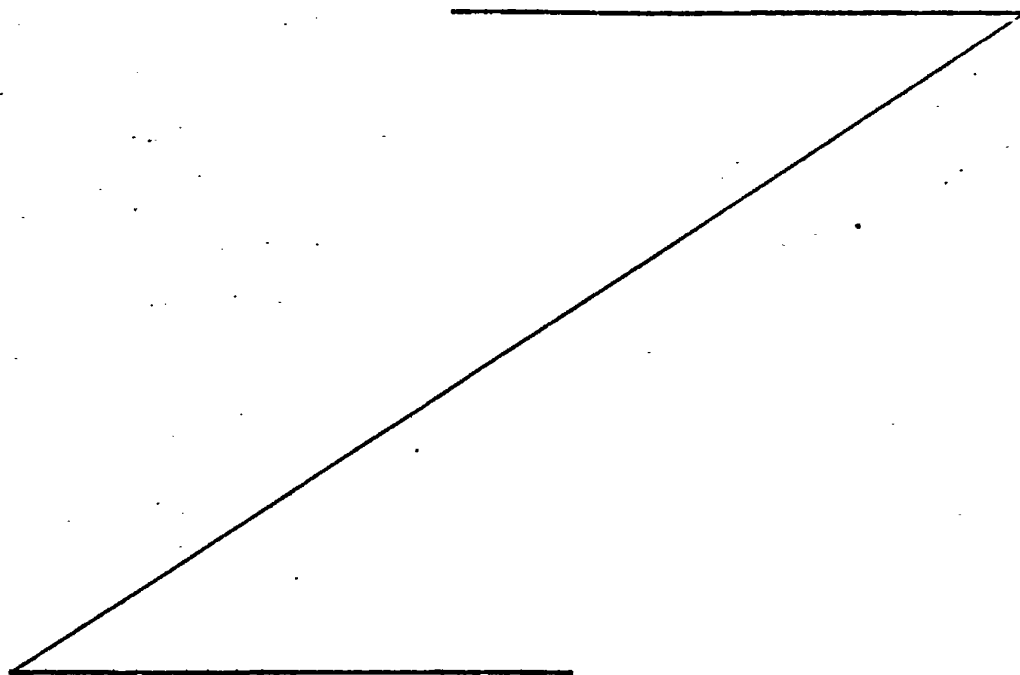
Se añaden 5 g de 5-metoxi-2-nitroxantona, en pequeñas porciones, durante 30 minutos, a una mezcla agitada de 30 g de dihidrato de cloruro estannoso y 30 ml de ácido clorhídrico concentrado, calentada en un baño de vapor de agua. La mezcla se agita y calienta en un baño de vapor de agua durante 2 horas más. El precipitado se filtra, se lava con agua y se agita con 50 ml de solución de hidróxido sódico 5N durante una hora. El sólido se filtra, se enlecha con metanol y se trata con ácido clorhídrico etéreo. El sólido se cristaliza en metanol-éter para dar hidrocloreuro de 2-amino-5-metoxixantona, p.f. 271-273 °C.

Una solución de 3,6 g de nitrito sódico en 100 ml de agua se añade, gota a gota, con agitación, a una mezcla de 10,8 g de 2-amino-5-metoxixantona, 160 ml de agua y 25 ml de ácido

clorhídrico, a 0°C. Una vez terminada la adición, la mezcla se agita durante 10 minutos más a 0°C. Se añade urea para destruir el ácido nitroso en exceso y se añade 25 ml de una solución al 40 % p/v de ácido fluobórico y la mezcla se agita durante 15 minutos a 5°C. El precipitado se filtra, se lava con etanol frío y éter y se seca al aire para dar tetrafluorborato de 5-metoxi-2-xantonildiazonio que se usa sin ulterior purificación.

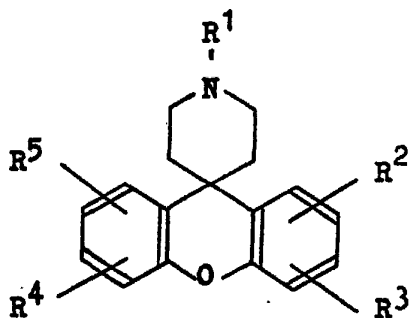
Se calientan 11,6 g de tetrafluorborato de 5-metoxi-2-xantonildiazonio a 200°C durante 30 minutos. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo. El sólido obtenido tras la evaporación del disolvente se recristaliza en metanol para dar 2-fluor-5-metoxixantona, p.f. 170-172°C.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

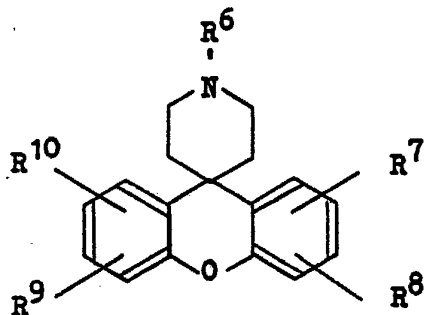
18.- Procedimiento para preparar derivados del xanteno, de fórmula:



en la que R¹ representa:

- 15
1. un átomo de hidrógeno ó
 2. un radical alquilo de 1 a 10 átomos de carbono;
 3. un radical alqueno de 3 a 10 átomos de carbono;
 4. un radical haloalqueno de 3 a 6 átomos de carbono;
 5. un radical cicloalquilalquilo de 4 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido en el núcleo cicloalquilo por un radical arilo de 6 a 10 átomos de carbono o por uno o dos radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
 - 20 6. un radical fenilo;
 7. un radical arilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido en el núcleo arilo por uno a tres átomos de halógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
 8. un radical aroilalquilo de 8 a 12 átomos de carbono, opcionalmente sustituido en el núcleo arilo por uno a tres átomos de halógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
 - 25 9. un radical hidroxialquilo de 2 a 5 átomos de carbono;
 10. un radical dialquilaminoalquilo de 4 a 8 átomos de carbono;
 11. un radical carbamoilalquilo de 2 a 8 átomos de carbono;
 - 30 12. un radical alquilcarbamoilalquilo de 3 a 8 átomos de carbono;

13. un radical dialquilcarbamoilalquilo de 4 a 8 átomos de carbono; ó
14. un radical alcanoilalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; al menos uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es un radical hidroxil y los restantes miembros de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan:
15. átomos de hidrógeno ó
16. átomos de halógeno; ó
17. radicales alquilo de 1 a 5 átomos de carbono;
18. radicales haloalquilo de 1 a 5 átomos de carbono;
19. radicales hidroxil;
20. radicales tiol;
21. radicales alcamilamino de 1 a 5 átomos de carbono;
22. radicales aroiloxil de 7 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos en el núcleo arilil por uno a tres átomos de halógeno o radicales alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;
23. radicales hidroxialquilo de 1 a 5 átomos de carbono;
24. radicales alquilsulfinilil de 1 a 5 átomos de carbono; caracterizado porque comprende: reemplazar por hidrógeno la parte alquilo del radical alcoxil de un compuesto de fórmula:



en donde R^6 tiene el valor establecido anteriormente para R^1 y donde por lo menos uno de los radicales R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} es un

radical alcoxi y los restantes miembros de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen los valores establecidos anteriormente para R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tras lo cual, si se desea, el derivado de xanteno así obtenido se convierte en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por reacción con un ácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa usando un ácido, tal como HBr.

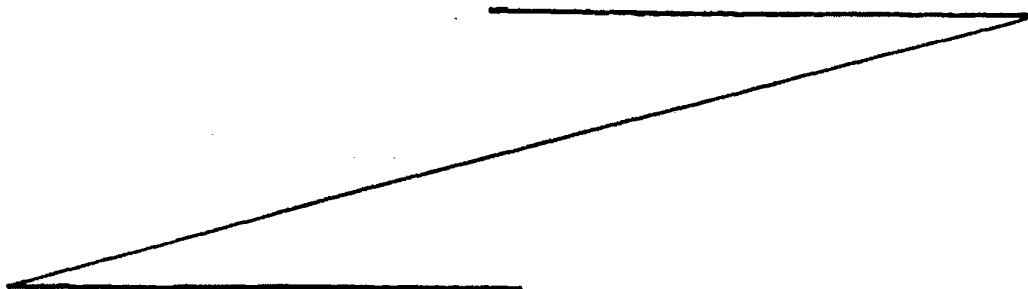
3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa usando hidrocloreuro de piridina.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa usando etanotiolato de sodio o tiosfenóxido de sodio.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa usando yoduro de litio.

6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R^1 es un radical metilo, R^2 es un radical hidroxilo sustituido en la posición 4, R^4 es un átomo de cloro sustituido en la posición 6 y R^3 y R^5 son átomos de hidrógeno.

7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R^1 es un radical metilo, R^3 es un radical hidroxilo sustituido en la posición 4, R^4 es un radical metilsulfinilo sustituido en la posición 6 y R^3 y R^5 son átomos de hidrógeno.



8.- Procedimiento para preparar derivados del xanteno, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 37 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 28 OCT. 1976

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

GONZALEZ ACEVEDO Y NOGUER
S. A. Filiales L. Garcia Forcadore

