

Int. Cl. C07D/A61K

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION  
(Divisional)

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

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

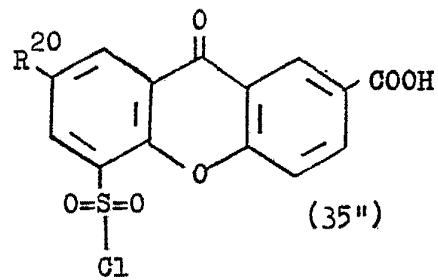
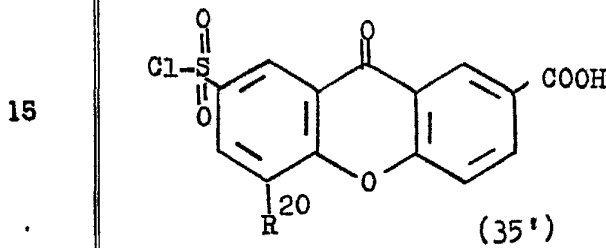
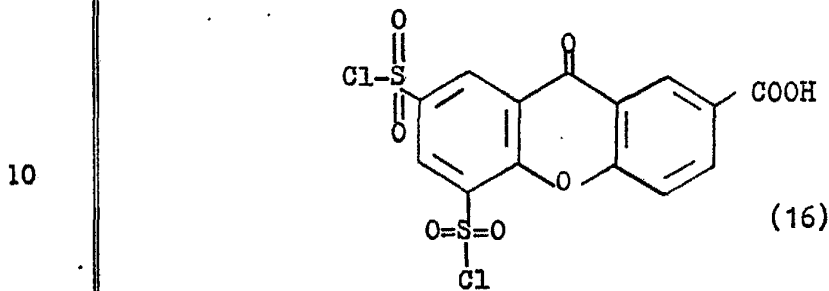
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDOS XANTONA-  
2-CARBOXILICOS 5,7-DISUSTITUIDOS.

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

l.a.

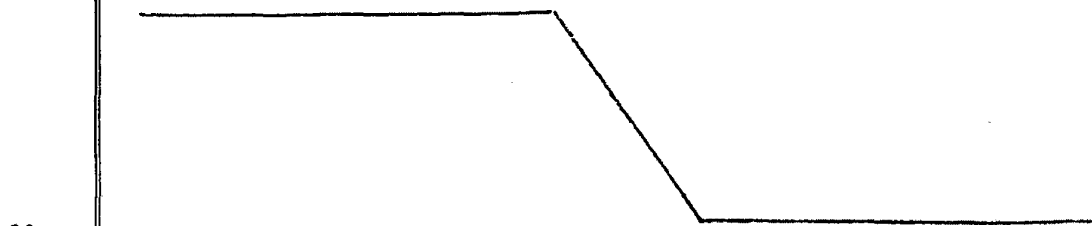
1           Esta invención se refiere a la preparación de ciertos  
compuestos disustituídos de ácido xantona-carboxílico y más  
especialmente se refiere a nuevos compuestos útiles en esta  
preparación.

5           Los nuevos compuestos de esta invención están represen-  
tados por las siguientes fórmulas:



20           donde R<sup>20</sup> es alquilo inferior o alcoxi inferior de 1 a 5 áto-  
mos de carbono o cicloalquilo o cicloalcoxi de 3 a 5 átomos  
de carbono.

25           La preparación de estos compuestos y de las etapas in-  
termedias en su preparación serán descritas e ilustradas a  
continuación.



Esquema de reacción A

1

5

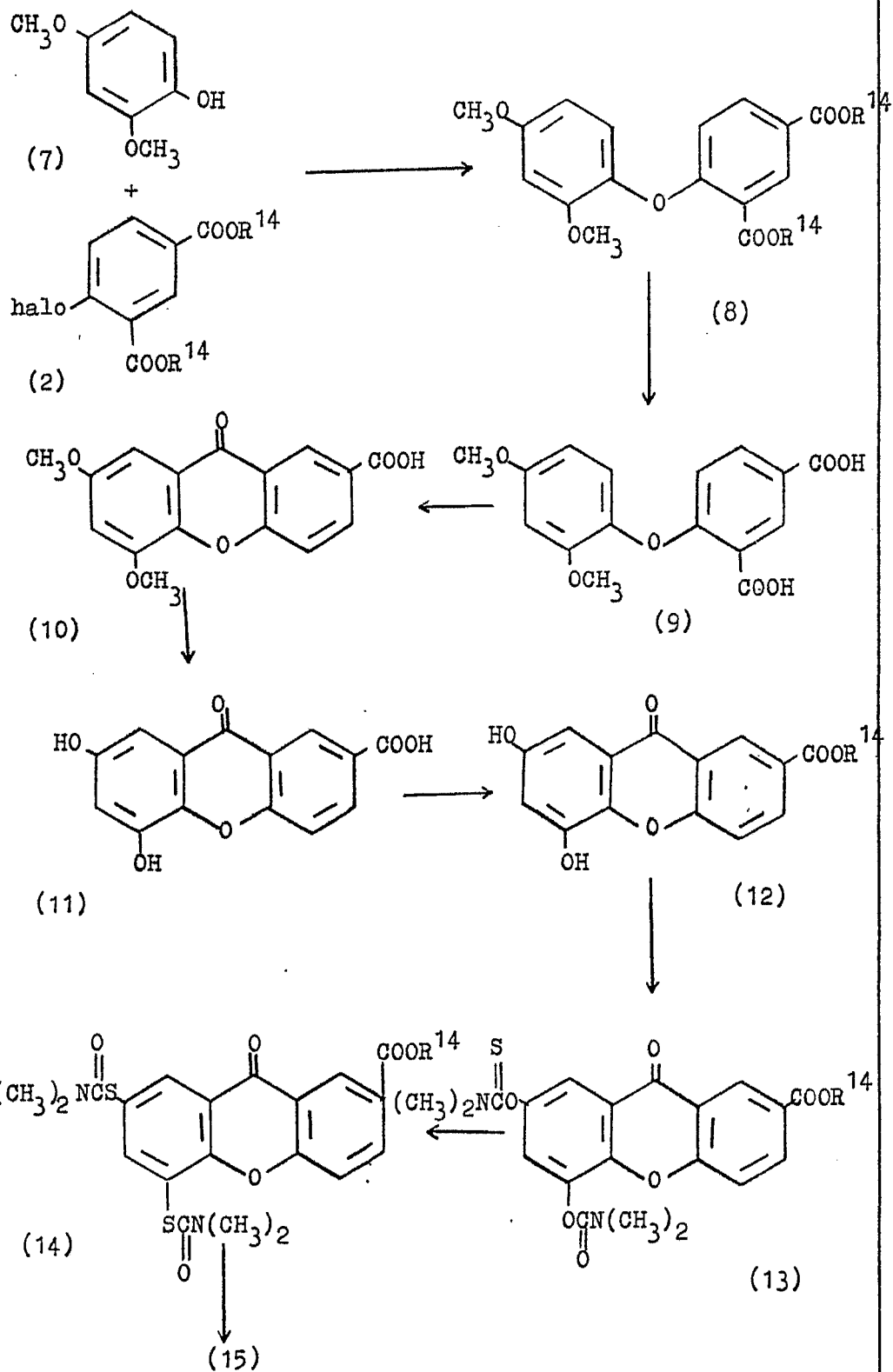
10

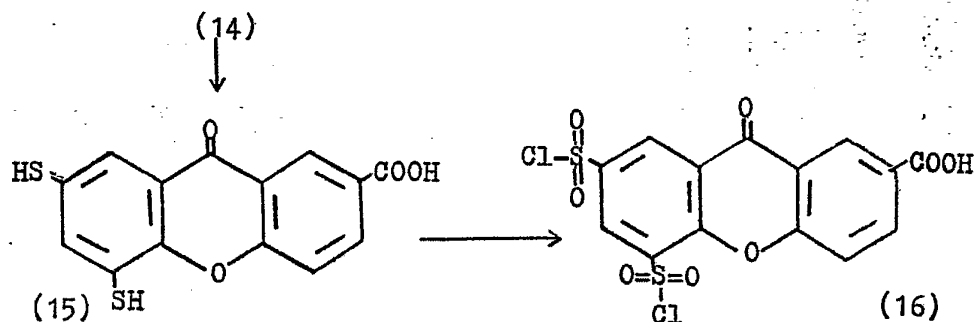
15

20

25

30





donde halo es bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente bromo y R<sup>14</sup> es alquilo, preferiblemente metilo.

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, un fenol orto,para-disustituído (7) es condensado con el compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobenceno (2) en presencia de óxido cuproso, opcionalmente en un medio de reacción líquido orgánico, preferiblemente una amida orgánica como dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, etc, para preparar el correspondiente compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-(feniloxi o,p-disustituído)benceno (8).

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

La reacción consume las sustancias reaccionantes sobre la base de un mol del fenol sustituido por mol del dicarbocarboxi(inferior)halobenceno por medio mol de óxido cuproso. Sin embargo, las cantidades de sustancias reaccionantes a emplear no son críticas, obteniéndose cierta cantidad del compuesto deseado (8) cuando se emplea cualquier proporción de las mismas. En las realizaciones preferidas, la reacción se lleva

1 a cabo haciendo reaccionar alrededor de 1 a 3 moles del fenol  
sustituído con alrededor de 1 a 1,2 moles del dicarboxi  
(inferior)halobenceno en presencia de 0,5 a 0,6 moles aproxi-  
5 madamente de óxido cuproso. El medio de reacción orgánico inerte,  
si se emplea, se utiliza en cantidades de disolvente.

A continuación, el compuesto preparado (8) es hidroliza-  
do en medio básico para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-  
4-(feniloxi o,p-disustituído)benceno (9). Las condiciones de  
10 hidrólisis básica pueden ser cualquiera de las empleadas con-  
vencionalmente en la técnica. En general, la reacción de hi-  
drólisis se lleva a cabo utilizando un hidróxido de metal al-  
calino a unos 50-90°C y durante un periodo de tiempo suficien-  
te para completar la reacción, que oscila entre unos 15 y 60  
15 minutos, preferiblemente en presencia de medios de reacción  
orgánicos inertes como los normalmente empleados en las reac-  
ciones químicas orgánicas de este tipo, v.g. soluciones alcal-  
nólicas acuosas. Aunque se requieren dos moles de la base por  
mol de compuesto (8), las cantidades empleadas no son críti-  
cas para producir la hidrólisis deseada. Preferiblemente se  
20 emplean alrededor de 3 a 5 moles de base por mol de compues-  
to (8) y el medio de reacción, si se emplea, se utiliza en  
cantidades de disolvente.

El compuesto diácido así preparado (9) es después cicla-  
do con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido sulfú-  
rico, fluoruro de hidrógeno o, preferiblemente, ácido polifos-  
25 fórico (APP), para dar el correspondiente ácido xantona-2-car-  
boxílico 5,7-disustituído (10). Preferible pero opcionalmente,  
la reacción se lleva a cabo en un medio de reacción orgánico  
inerte comprendidos los habitualmente empleados en las reac-  
30 ciones de química orgánica, como dimetilsulfóxido, sulfolano,

1 benceno, tolueno, etc. La reacción se lleva a cabo además a  
temperaturas comprendidas entre 60 y 180°C durante un perio-  
do de tiempo suficiente para completar la reacción que osci-  
la entre unos 15 minutos y 90 minutos.

5 Aunque la reacción consume las sustancias reaccionantes  
sobre la base de un mol de compuesto (9) por mol de reactivo  
de ciclación, la reacción puede ser efectuada utilizando cual  
quier proporción de sustancias reaccionantes. Sin embargo, en  
las realizaciones preferidas, la reacción se lleva a cabo uti-  
10 lizando alrededor de 20 a 50 moles del reactivo de ciclación  
por mol de compuesto de partida (9).

La etapa (10→11) comprende la hidrólisis de los éteres  
metílicos con ácido bromhídrico o yodhídrico y ácido acético,  
preferiblemente a temperaturas comprendidas entre unos 100°  
15 y 160°C. A continuación, se preparan los compuestos (12) por  
esterificación (R<sup>14</sup>). Los compuestos (12) se tratan con un  
cloruro de dialquiltiocarbamoílo, como cloruro de dimetiltio-  
carbamoílo, en presencia de una base, como hidruro de metal  
alcalino, en un medio de reacción líquido orgánico, preferi-  
20 blemente una amida orgánica como las indicadas anteriormen-  
te al referirnos a la reacción (7 + 2→8) para dar los produc-  
tos (13). La reacción se lleva a cabo a temperaturas compren-  
didas entre unos 20° y 100°C, preferiblemente entre unos 60°  
y 80°C y durante un periodo de tiempo suficiente para comple-  
25 tar la reacción, que oscila entre 1 y 6 horas aproximadamente.  
En las realizaciones preferidas, la reacción se lleva a cabo  
empleando alrededor de 2,2 a 3,0 moles de cloruro de dialquil-  
tlocarbamoílo por mol de compuesto (12).

30 Los compuestos (13) producidos son después transpuestos  
por reacción a una temperatura comprendida entre unos 200° y

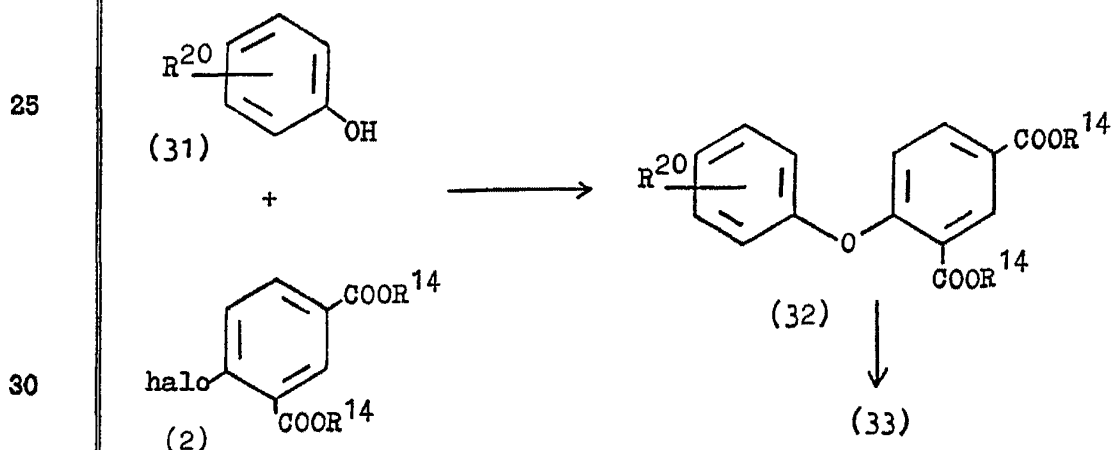
1 250°C, preferiblemente entre unos 220° y 230°C y durante un  
periodo de tiempo que oscila entre una y ocho horas aproxima-  
damente y en presencia de un medio orgánico como sulfolano,  
nitrobencono, trietilenglicol, etc, que preferiblemente se  
5 emplea en cantidades disolventes, para dar los compuestos(14).

Los compuestos (14) son convertidos después en los co-  
rrespondientes compuestos 5,7-dimercapto-ácido (15) por hi-  
drólisis básica como la descrita anteriormente para la prepa-  
ración de los compuestos (9) a partir de (8).

10 Los compuestos (15) se tratan con un exceso de cloro en  
condiciones ácidas empleando un pH de 1 aproximadamente median-  
te el uso de ácido clorhídrico, opcionalmente en solución en  
ácido acético. La reacción se lleva a cabo además a tempera-  
turas comprendidas entre unos 20 y 100°C, preferiblemente en-  
15 tre 50° y unos 60°C y durante un periodo de tiempo suficiente  
para completar la reacción, que oscila entre 2 y 20 horas  
aproximadamente.

El compuesto (16) puede ser utilizado como se ha descri-  
to en la Patente Principal 404.790 para preparar los produc-  
20 tos farmacéuticos deseados.

Esquema de reacción B



1

5

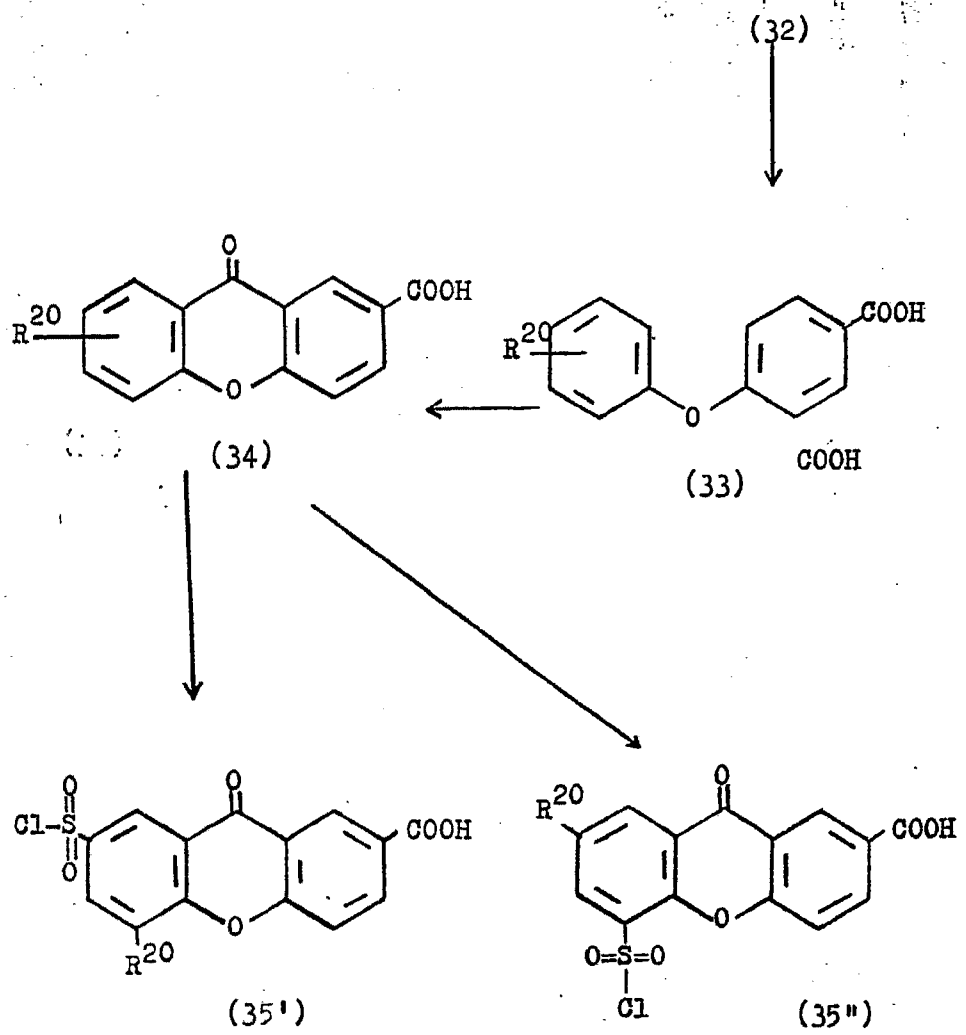
10

15

20

25

30



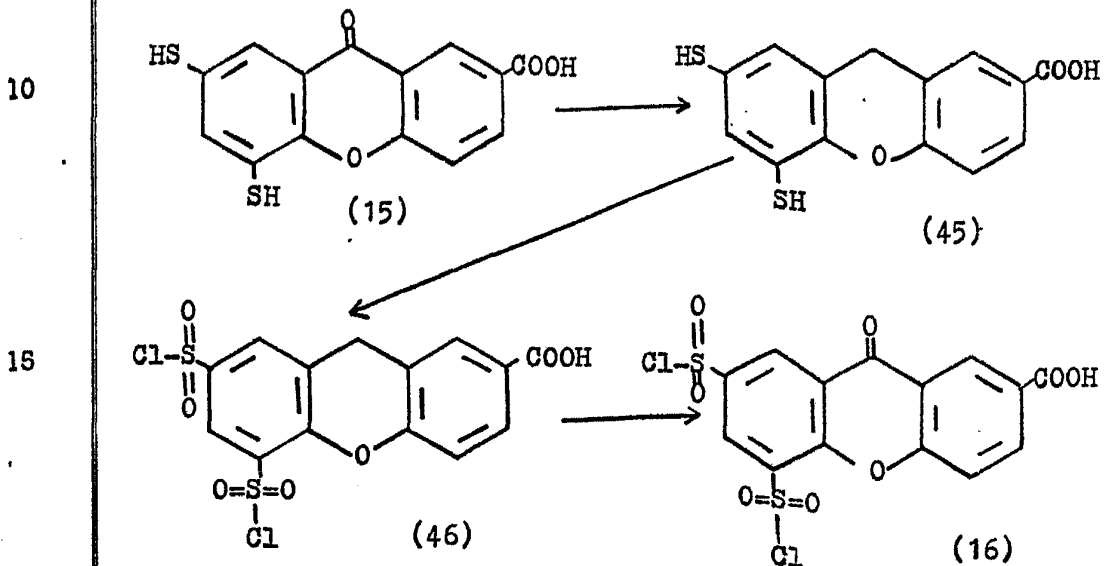
donde halo y R<sup>14</sup> son los definidos anteriormente y R<sup>20</sup> es alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior o cicloalcoxi.

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, los compuestos 5- o 7-alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior o cicloalcoxi (34) se preparan en la forma descrita en el esquema de reacción A para los compuestos 7→11. A continuación se preparan los compuestos 5- o 7-clorosulfónicos (35') y (35'') por tratamiento de (34) con ácido clorosulfónico. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente en un exceso de reactivo, a una temperatura comprendida entre 100° y

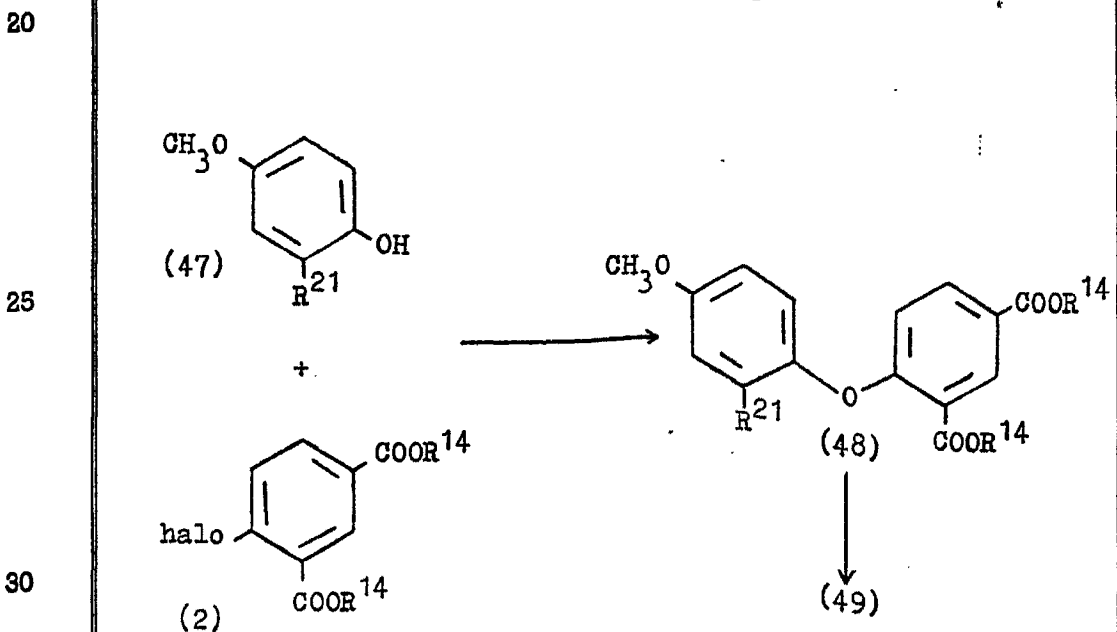
1 150°C aproximadamente y durante un periodo de 2 a 4 horas  
aproximadamente. En las realizaciones preferidas, se emplean  
unas cantidades de ácido clorosulfónico comprendidas entre  
10 y 25 moles aproximadamente por mol de compuesto de partida.

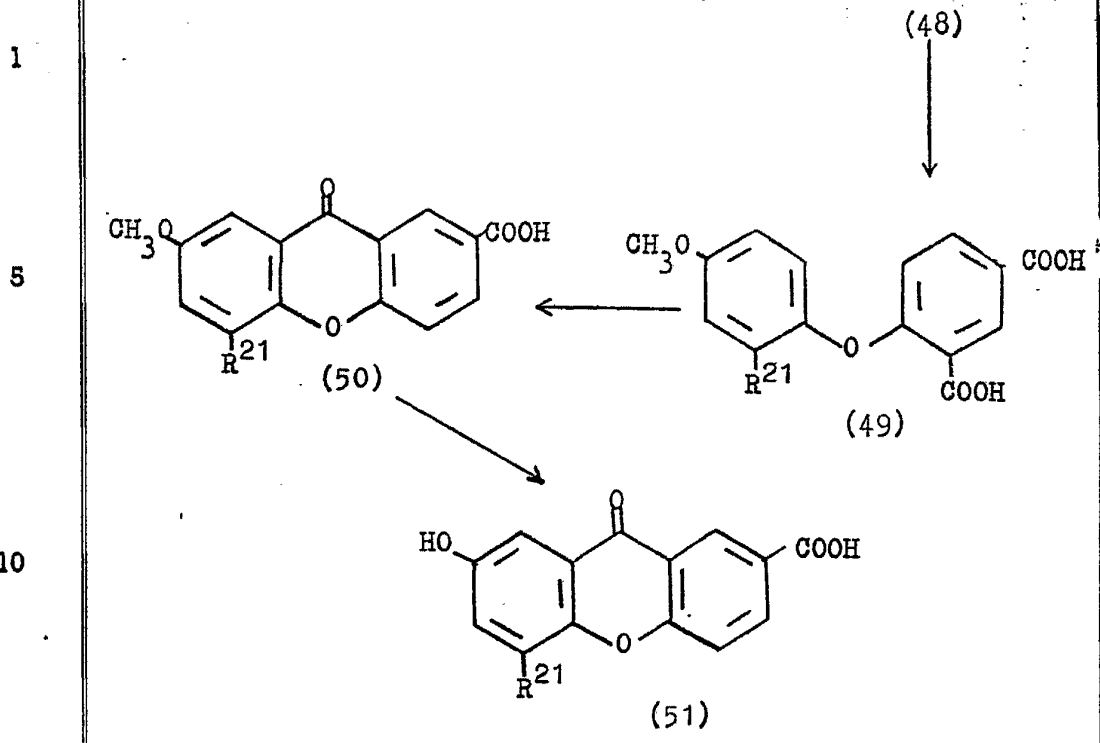
5 Después los compuestos (35') y (35'') se convierten en  
los productos farmacéuticos deseados como se ha descrito en  
la solicitud de Patente Principal 404.790.

Esquema de reacción C



Esquema de reacción D





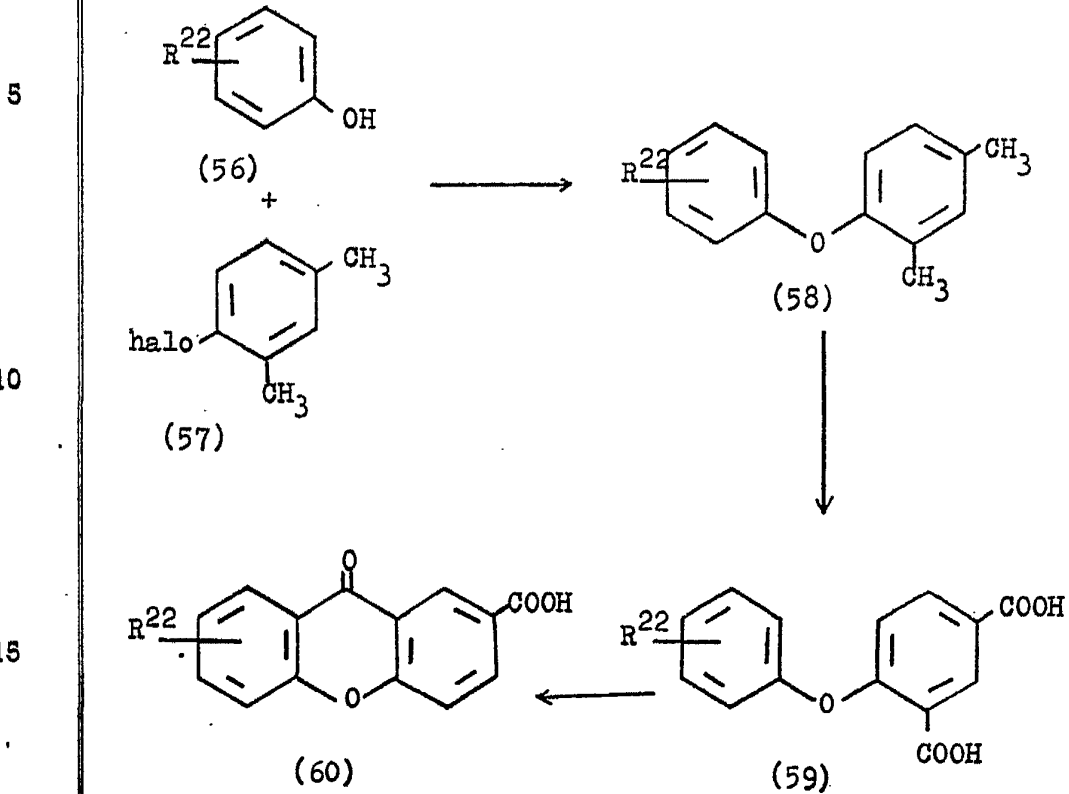
15 donde  $R^{14}$  y halo son los definidos anteriormente y  $R^{21}$  es alquilo inferior o cicloalquilo.

20 Respecto a los esquemas de reacción anteriores, el esquema de reacción C proporciona un método alternativo mediante el cual se preparan los compuestos (16) útiles en la forma descrita en el esquema A, a partir del compuesto (15) del esquema A a través del esquema de reacción del xanteno descrito en el esquema B de la Patente Principal nº 404.790. El esquema de reacción D proporciona un método para la preparación de los compuestos 5-alquil(inferior) (o cicloalquil)-7-hidroxi (51) que son útiles en la forma descrita en el esquema de reacción A. El esquema de reacción D es también útil para la preparación de los correspondientes compuestos 7-alquil(inferior) (o cicloalquil)-5-hidroxi, útiles en la forma descrita en el esquema de reacción A.

30 Otro método básico alternativo mediante el cual pueden prepararse algunos de los compuestos de la invención, antes

1 descritos, es el indicado en el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción E



20 donde halo es el definido anteriormente y  $R^{22}$  en las posiciones orto o para o en ambas es alcoxi inferior o cicloalcoxi.

25 Refiriéndonos al esquema de reacción E, se trata un fenol apropiado (56) con 1,3-dimetil-4-halo (preferiblemente yodo)benzeno (57), como ya se ha descrito, para preparar el correspondiente 1,3-dimetil-4-feniloxibenceno (58). Este compuesto es después oxidado, por ejemplo con permanganato potásico en *terc*-butanol acuoso, para dar (59). Este compuesto es ciclado a continuación, como ya se ha descrito, para dar el correspondiente ácido xantona-2-carboxílico (60) que puede ser tratado de diversas formas como ya se ha descrito para preparar alguno de los compuestos de esta invención.

30 Los compuestos de partida para uso en esta invención son

1 conocidos y pueden ser preparados por procedimientos también  
conocidos. Así, los 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobence-  
nos de partida (2) se preparan convenientemente oxidando el  
1,3-dimetil-4-halobenceno (4-halo-m-xileno) con permanganato  
5 potásico, como se ha descrito, (58-59), seguido de esterifi-  
cación convencional. Los compuestos o,p-dialquil(inferior)tio-  
fenol (1) son preparados convenientemente tratando el ácido  
o-hidroxibenzoico con un exceso de ácido clorosulfónico para  
dar el correspondiente ácido o-hidroxi-m,m-(clorosulfonil)ben-  
10 zoico. Este es reducido al compuesto dimercapto correspondien-  
te con cinc y cloruro de hidrógeno en ácido acético. El com-  
puesto resultante es dialquilado con un haluro de alquilo infe-  
rior y carbonato potásico en dimetilformamida o con sulfato  
de dialquilo en hidróxido sódico acuoso para dar ácido o-al-  
15 coxi-m,m-di(alquiltio)benzoico. Este último es descarboxilado  
calentándolo en presencia de cobre y quinoleína y el compues-  
to resultante es hidrolizado selectivamente con hidrocioruro  
de piridina o con bromuro de hidrógeno en ácido acético para  
dar el o,p-di(alquil(inferior)tio)fenol.

20 Los o,p-dialcoxifenoles de partida, es decir (7), son  
preparados por tratamiento de o,p-dihidroxiacetofenona con  
un haluro de alquilo apropiado y carbonato potásico en dime-  
tilformamida para dar el correspondiente compuesto dialcoxi.  
Este último es tratado en condiciones de Raeyer-Villiger con  
25 un perácido, por ejemplo ácido peracético o m-cloroperbenzoi-  
co, en cloroformo que contiene ácido p-toluensulfónico para  
dar 1-acetoxi-2,4-dialcoxibenceno. Este último es hidrolizado  
para dar los compuestos o,p-dialcoxi(inferior)fenólicos.

30 En esta memoria y en las reivindicaciones, por el térmi-  
no "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo inferior

1 que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, incluidos los grupos  
de cadena lineal y ramificada y los grupos alquilo cíclicos,  
por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,  
isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo,  
5 sec-pentilo y terc-pentilo; el término "cicloalquilo" repre-  
senta ciclobutilo y ciclopentilo. Por lo términos "alcoxi in-  
ferior" y "cicloalcoxi" se entienden el grupo "O-alquilo in-  
ferior" y el grupo "O-cicloalquilo" donde "alquilo inferior"  
y "cicloalquilo" son los definidos anteriormente.

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

El término "acilo carboxílico", en el sentido utilizado  
aquí, se refiere a los grupos acilo fisiológicamente acepta-  
bles, convencionalmente empleados en la técnica farmacéutica,  
preferiblemente acilo carboxílico hidrocarbonado. Entre estos  
20 se encuentran los grupos acetato, propionato, butirato, trime-  
tilacetato, valerato, metiletilacetato, caproato, terc-butil-  
acetato, 3-metilpentanoato, enantato, caprilato, trietilace-  
tato, pelargonato, decanoato, undecanoato, benzoato, fenil-  
acetato, difenilacetato, ciclopentilpropionato, metoxiaceta-  
25 to, aminoacetato, dietilaminoacetato, tricloroacetato,  $\beta$ -clo-  
ropropionato, biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato, adamantoa-  
to, fosfato dihidrógeno, dibencilfosfato, sodioetilfosfato,  
sodiosulfato y sulfato.

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

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

EJEMPLO 1

5 El compuesto ácido 5,7-dimetoxixantona-2-carboxílico se prepara a partir de o,p-dimetoxifenol por los procedimientos A), B) y C) del Ejemplo 1 de la Patente Principal 404.790.

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

15 Alternativamente, el compuesto hidroxilado puede ser preparado por el procedimiento del Ejemplo 1 de la Patente Principal citada.

Se prepara 5,7-dihidroxixantona-2-carboxilato de metilo a partir del ácido por el procedimiento del Ejemplo 2 de la citada Patente Principal.

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

30 Se agitan 8 g de 5,7-di(dimetiltiocarbamoilo)-xantona-2-carboxilato de metilo en 150 ml de sulfolano a 230°C, bajo

1       nitrógeno. Después de un total de 6 horas bajo estas condicio  
nes, la cromatografía en capa delgada indica la ausencia de  
material de partida. La mezcla se enfría a 80°C y se añaden  
5       lentamente 150 ml de agua caliente. Después la mezcla se en-  
fría y el sólido filtrado se lava con agua y se seca para dar  
5,7-di(dimetiltiocarbamoiltio)-xantona-2-carboxilato de me-  
tilo.

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

#### EJEMPLO 2

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

#### EJEMPLO 3

Los compuestos ácidos 5-alquil(inferior)- o -alcoxi(infe-  
rior)xantona-2-carboxílicos se preparan por los procedimien-  
tos A), B) y C) del Ejemplo 1 de la Patente Principal número  
25       404.790.

Se disuelven 2,5 g de ácido 5-metilxantona-2-carboxílico  
en 15 ml de ácido clorosulfónico. Después de calentar la mez-  
cla a 140°C durante 3 horas, se enfría en hielo y se vierte  
30       lentamente sobre 50 ml de solución acuosa al 30 % de ácido

1 acético. Después de enfriar, se filtra el precipitado, se lava hasta neutralidad y se seca para dar ácido 5-metil-7-clorosulfonilxantona-2-carboxílico.

De forma similar se preparan los siguientes compuestos:

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

EJEMPLO 4

Se repite el procedimiento del Ejemplo 3 para preparar los correspondientes compuestos 5-clorosulfonil-, en la serie  
15 7-alkil(inferior)- o -alcoxi(inferior), v.g.:

- ácido 5-clorosulfonil-7-metilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-clorosulfonil-7-etilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-clorosulfonil-7-n-propilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-clorosulfonil-7-isopropilxantona-2-carboxílico  
20 ácido 5-clorosulfonil-7-metoxixantona-2-carboxílico  
ácido 5-clorosulfonil-7-etoxixantona-2-carboxílico  
ácido 5-clorosulfonil-7-n-propoxixantona-2-carboxílico  
ácido 5-clorosulfonil-7-isopropoxixantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 5

25 El compuesto ácido 5,7-dimercaptaxantona-2-carboxílico se trata por el procedimiento del Ejemplo 3 de la Patente Principal n<sup>o</sup> 404.790, párrafo 1, para preparar ácido 5,7-dimercaptoxantén-2-carboxílico. Este compuesto se trata por el procedimiento del Ejemplo 2 para dar ácido 5,7-di(clorosulfonil)-  
30 xantén-2-carboxílico. Este compuesto se trata por el procedi-

1 miento del Ejemplo 3, de la Patente Principal nº 404.790, párrafo 4, para dar ácido 5,7-di(clorosulfonil)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 6

5 Los compuestos ácidos 5-alkil(inferior) (o 7-alkil inferior)-7-metoxi (o 5-metoxi)-xantona-2-carboxílicos se preparan en la forma descrita en el Ejemplo 1, de la Patente Principal 404.790. Después estos compuestos se tratan por el procedimiento del Ejemplo 1, párrafo 2, de esta memoria para  
10 dar ácidos 5-alkil(inferior) (o 7-alkil inferior)-7-hidroxi (o 5-hidroxi)-xantona-2-carboxílicos que son útiles en la forma descrita anteriormente, v.g. Ejemplo 1.

EJEMPLO 7

15 Se repiten los procedimientos del Ejemplo 1 de la Patente Principal nº 404.790 para preparar los ácidos 5,7-dialcoxi(inferior)-xantona-2-carboxílicos de esta invención. Alternativamente, el ácido 5,7-dihidroxixantona-2-carboxílico se prepara en la forma descrita en el Ejemplo 1 de esta memoria y se trata de la siguiente manera:

20 Se agitan a 60°C durante 18 horas, 1,3 g de ácido 5,7-dihidroxixantona-2-carboxílico en 30 ml de dimetilformamida conteniendo 5 g de bromuro de n-propilo y 5 g de carbonato potásico. Después la mezcla de reacción se acidula y la mezcla acidulada se evapora parcialmente a vacío para separar el exceso  
25 de bromuro de n-propilo. Después se filtra la mezcla y el precipitado filtrado se lava y a continuación se disuelve en 100 ml de etanol. Después se añaden 20 ml de hidróxido sódico 2N y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 60 minutos. Después se enfría la mezcla, se diluye con agua y  
30 filtra. El filtrado se acidula y la mezcla acidulada se evapora

1 para dar ácido 5,7-di(n-propoxi)-xantona-2-carboxílico que se  
recristaliza en etanol-agua.

De forma similar, se preparan los siguientes compuestos:

ácido 5,7-dietoxixantona-2-carboxílico

5 ácido 5,7-di-isopropoxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-n-butoxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-sec-butoxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-isobutoxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-terc-butoxixantona-2-carboxílico

10 ácido 5,7-dipentiloxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-isopentiloxixantona-2-carboxílico y

ácido 5,7-diciclopentiloxixantona-2-carboxílico.

#### EJEMPLO 8

15 Los ácidos 5-alquil(inferior) (o 7-alquil(inferior)-7-  
hidroxi(o 5-hidroxi)-xantona-2-carboxílicos del Ejemplo 6 se  
someten al procedimiento del Ejemplo 7 para preparar los si-  
guientes compuestos:

ácido 5-metil-7-metoxixantona-2-carboxílico

ácido 5-metil-7-etoxixantona-2-carboxílico

20 ácido 5-metil-7-n-propoxixantona-2-carboxílico

ácido 5-metil-7-isopropoxixantona-2-carboxílico

ácido 5-metil-7-n-butoxixantona-2-carboxílico

ácido 5-metil-7-isobutoxixantona-2-carboxílico

ácido 5-metil-7-sec-butoxixantona-2-carboxílico

25 ácido 5-metil-7-terc-butoxixantona-2-carboxílico

ácido 5-metil-7-n-pentiloxixantona-2-carboxílico

ácido 5-metil-7-isopentiloxixantona-2-carboxílico

ácido 5-metil-7-ciclopentiloxixantona-2-carboxílico

30 y los 11 compuestos correspondientes 7-alcoxi en cada una de  
las series 5-etil, -n-propil, -isopropil, -n-butil, -isobutil,

1 -sec-butil, -terc-butil, -n-pentil, -isopentil y -ciclopentil  
y los 121 compuestos correspondientes en las series 5-alco-  
xi(inferior)-7-alkil(inferior) de los ácidos xantona-2-car-  
boxílicos, v.g.:

5 ácido 5-metoxi-7-metilxantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 9

Se calienta a la temperatura de ebullición y se mantie-  
ne a reflujo (190°C) durante 144 horas, agitando y bajo atmós-  
fera de nitrógeno, una mezcla de 51,5 g de 1,3-dimetil-4-yodo  
10 benceno (4-yodo-m-xileno), 40 g de o,p-dimetoxifenol y 16 g  
de óxido cuproso en 300 ml de dimetilacetamida. La mezcla de  
reacción se vierte después en agua de hielo y se extrae con  
éter y los extractos se filtran a través de 500 g de alúmina  
en hexano para dar 1,3-dimetil-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)ben-  
15 ceno.

Se calienta a la temperatura de ebullición y se mantie-  
ne a esta temperatura durante un periodo de 3 horas una mez-  
cla de 41 g de 1,3-dimetil-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)benceno,  
300 g de permanganato potásico, 500 ml de terc-butanol y  
20 750 ml de agua. Después de separar el terc-butanol por desti-  
lación, la mezcla de reacción se filtra, se acidula el filtra-  
do transparente y el precipitado de 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dime-  
toxifeniloxi)benceno se aísla filtrando con succión y se la-  
va con agua.

25 El 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)benceno así  
preparado es después ciclado en la forma descrita en el Ejem-  
plo 1 de la Patente Principal nº 404.790 o en el Ejemplo 10  
de esta memoria para dar ácido 5,7-dimetoxixantona-2-carboxí-  
lico, que puede ser convertido en el ácido 5,7-dihidroxixan-  
30 tona-2-carboxílico y/o desde este en otros compuestos como

1 los descritos anteriormente.

De forma análoga, el procedimiento anterior puede ser puesto en práctica utilizando otros o-, p- u o,p-alcoxi(inferior)fenoles de partida para preparar los productos correspondientes, por ejemplo:

5 ácido 5,7-di(etoxi)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(n-propoxi)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(isopropoxi)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(n-butoxi)-xantona-2-carboxílico, etc

10 todos los cuales pueden ser convertidos en otros compuestos de la invención en la forma antes descrita.

EJEMPLO 10

15 Se agita a 165° durante 96 horas una mezcla de 1,3-dimetil-4-bromobenceno, 10,5 g de o,p-dimetoxifenol, 4,65 g de óxido cuproso, 40 ml de tetrametilurea y 75 ml de N-metilpirrolidona. La mezcla resultante se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se cromatografían sobre 300 g de alúmina eluyendo con gradiente, utilizando hexano/éter, para dar 1,3-dimetil-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)benceno.

20 Se calienta a reflujo durante 4,5 horas una mezcla de 12 g de 1,3-dimetil-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)benceno, 72 g de permanganato potásico, 200 ml de terc-butanol y 350 ml de agua. Transcurrido este tiempo, el terc-butanol se separa por destilación y la mezcla de reacción se filtra. El filtrado se acidula para dar 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)benceno que puede ser recristalizado en benceno/heptano.

25 Se agita a 125°C durante un periodo de dos horas una mezcla de 3 g de 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)benceno, 75 ml de ácido polifosfórico y 75 ml de sulfolano. Trans-

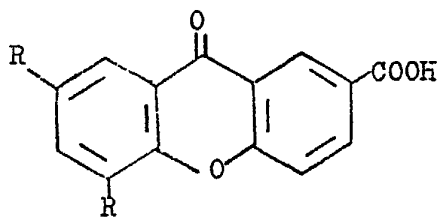
30

1 currido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte en agua, se filtra y el precipitado se lava. El precipitado se  
recristaliza en ácido acético (carbón) para dar ácido 5,7-  
5 dimetoxi-xantona-2-carboxílico que puede ser convertido en  
el ácido 5,7-dihidroxixantona-2-carboxílico y/o desde aquí  
en otros compuestos como los descritos anteriormente.

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

REIVINDICACIONES

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



15 donde un radical R es el clorosulfonilo y el otro es alquilo inferior o alcoxi inferior, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un ácido 5-alquil- o -alcoxi o un ácido  
20 7-alquil- o -alcoxi-xantona-2-carboxílico con ácido clorosulfónico para dar los correspondientes ácidos 5-alquil- o  
-alcoxi-7-clorosulfonil-xantona-2-carboxílicos y ácidos 5-clorosulfonil-7-alquil- o -alcoxi-xantona-2-carboxílicos,  
respectivamente.

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

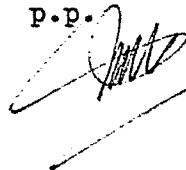
30

1            Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de veintidós páginas  
mecanografiadas.

5            Madrid, 26 de febrero de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30