

REF: Case PA-557A - Spain Divisional III

438.140

CONCORDADA

Int. Cl. 2. AENE. 1977  
C07D/AG1K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

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

RESIDENCIA: 3401 Hillview Avenue, PALO ALTO,

California 94304 Estados Unidos

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS

TIOXANTON-2-CARBOXILICOS ALQUILSULFO-

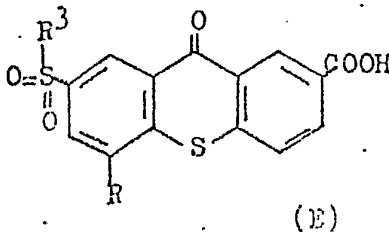
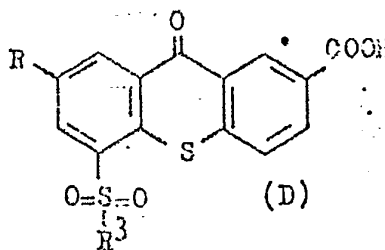
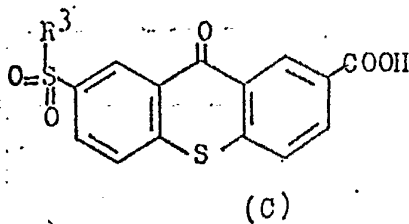
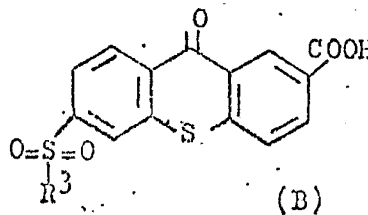
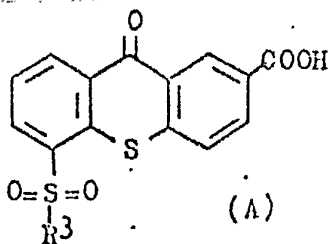
NIL SUSTITUIDOS"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 273.290 del 19-7-72  
308.569 21-11-72

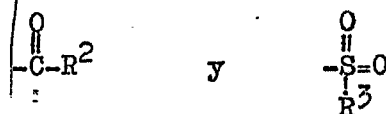
1 Esta solicitud es una división de nuestra so-  
licitud de patente Expediente No. 410.578, presentada el 12  
de enero de 1.972.

5 La presente invención está dirigida al méto-  
do para preparar derivados de ácidos tioxanton-carboxílicos,  
a composiciones que los contienen y a métodos que utilizan  
éstos compuestos como el ingrediente esencial en el trata-  
miento de síntomas asociados con manifestaciones alérgicas,  
por ejemplo, padecimientos asmáticos.

10 En un primer aspecto, la presente invención  
se refiere a los derivados de ácidos tioxanton-carboxílicos  
seleccionados de aquellos representados por las fórmulas si-  
guientes:



1 y los ésteres, amidas y sales no tóxicos, farmacéuticamente  
aceptables de los mismos, donde  $R^3$  es alquilo inferior y R  
es alquilo inferior-, alcoxi inferior-, hidroxil y los ésteres  
convencionales de los mismos; halógeno-, mercapto-, tri-  
5 fluormetilo-, o un grupo seleccionado de aquellos de las  
fórmulas:



10 donde  $R^2$  es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo,  
fenilo sustituido (en el que el sustituyente es halógeno,  
alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior,  
trifluormetilo, o ciano), o un grupo heterocíclico monocíclico  
aromático teniendo 5 ó 6 miembros en total, 1 ó 2 de  
15 los cuales están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;  
y  $R^3$  tiene el significado anteriormente indicado.

En un segundo aspecto, la presente invención  
está dirigida hacia un método útil para aliviar los síntomas  
asociados con manifestaciones alérgicas, tales como las  
producidas por reacciones alérgicas antígeno-anticuerpo. En  
20 el alivio de estos síntomas, el método de referencia sirve  
para inhibir los efectos de la reacción alérgica cuando los  
compuestos se administran en una cantidad efectiva. Aún cuando  
no se intenta relacionarlo con cualquier mecanismo de acción  
teórico, se supone que el método relacionado opera  
25 inhibiendo la liberación y/o acción de los productos tóxicos,  
v.g., histamina, 5-hidroxitriptamina, sustancia de liberación  
lenta (SRS-A), y otras, las cuales son producidas como resultado  
de una combinación del anticuerpo y antígeno específicos (reacción  
alérgica). Estas propiedades hacen a  
30

1 los compuestos objeto del invento, particularmente útiles  
en el tratamiento de varios padecimientos alérgicos.

5 Los compuestos de la presente invención exhiben también actividad broncopulmonar, v.g., dilatadores bronquiales y son por lo tanto, útiles en el tratamiento de padecimientos en los que se pueden indicar tales agentes, como por ejemplo, en el tratamiento de constricción bronquial.

10 Por lo tanto, este aspecto de la presente invención se refiere a un método útil para inhibir los efectos de la reacción alérgica y para el tratamiento de desórdenes broncopulmonares que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de aquellos representados por las fórmulas anteriores; o una composición no tóxica, farmacéuticamente aceptable que incorpora  
15 dicho compuesto como un ingrediente esencial.

20 La presente invención, en un tercer aspecto, está dirigida a composiciones farmacéuticas útiles para inhibir los efectos de la reacción alérgica y para el tratamiento de desórdenes broncopulmonares que comprende una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de aquellos representados y definidos por las fórmulas anteriores en mezcla con un vehículo no tóxico, farmacéuticamente aceptable.

25 Al practicar el método de la presente invención, una cantidad efectiva de un compuesto de los aquí descritos, o las composiciones farmacéuticas de los mismos, como se definieron anteriormente, se administra vía cualquiera de los métodos usuales y aceptables conocidos en la materia, ya sea solo o en combinación con otro compuesto o  
30

1 compuestos de la presente invención u otros agentes farma-  
c<sup>2</sup>uticos, tales como antibióticos, agentes hormonales, etc.  
Estos compuestos o composiciones pueden por lo tanto, admi-  
5 nistrarse por vía oral, t<sup>3</sup>opica, parenteral o por inhalación  
y en forma s<sup>4</sup>ólida, líquida o gaseosa, incluyendo tabletas,  
suspensiones y aerosoles como se expondrá después con más  
detalle. La administración se puede efectuar en una sola do-  
sis con terapia continua o en una sola dosis con terapia li-  
bre. En la representaciones preferidas; el método de la pre-  
10 sente invención se practica cuando el alivio de síntomas es  
específicamente requerido, o tal vez inminente; sin embargo  
el método presente se practica también con gran utilidad co-  
mo un tratamiento continuo o profiláctico.

En vista de lo anterior, así como en consi-  
15 deración del grado o severidad del padecimiento que está  
siendo tratado, edad del individuo, etc., factores determi-  
nables por experimentación rutinaria por un perito en la ma-  
teria, la dosis efectiva puede variar en una extensa gama.  
Generalmente, una cantidad efectiva puede fluctuar entre  
20 aproximadamente de 0,005 y 100 mg. por kg. de peso corporal  
por día y de preferencia alrededor de 0,01 a 100 mg. por kg.  
de peso corporal por día. En términos alternativos, una can-  
tidad efectiva de acuerdo con esto varía generalmente de  
aproximadamente 0,5 a 7000 mg. por día por individuo.

25 Los vehículos farmacéuticos útiles para la  
preparación de las composiciones aquí descritas, pueden ser  
sólidos, líquidos o gaseosos. Así, las composiciones pueden  
tomar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, for-  
mulaciones de efecto prolongado, soluciones, suspensiones,  
30 elixires, aerosoles y similares. Los vehículos pueden selec

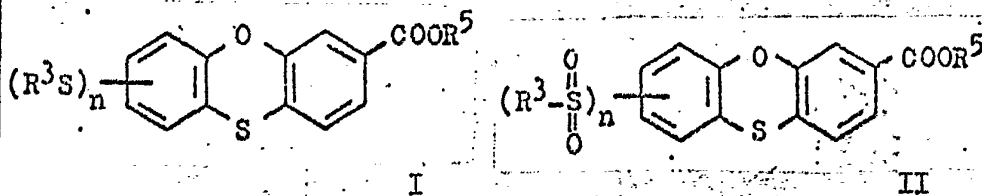
1 cionarse de los diversos aceites incluyendo aquellos de pe  
tróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo,  
aceite de cacahuete, aceite de haba, aceite mineral, acei-  
te de sésamo, etc. Los vehículos líquidos preferidos para  
5 soluciones inyectables son: agua, solución salina, dextro-  
sa acuosa y glicoles. Excipientes farmacéuticos adecuados  
incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sucro-  
sa, gelatina, malta, harina de arroz, creta, gel de sílice,  
10 carbonato de magnesio, estearato de magnesio, estearato de  
sodio, monoestearato de glicerilo, cloruro de sodio, leche  
en polvo descremada, glicerol, propilenglicol, agua, eta-  
nol, y similares. Los vehículos farmacéuticos adecuados y  
sus formulaciones, se describen en "Remingtons Pharmaceuti-  
cal Sciences" por E. W. Martin. Tales composiciones conten-  
drán, en cualquier caso, una cantidad efectiva del compues-  
to activo junto con una cantidad adecuada del vehículo a  
15 fin de preparar la dosis apropiada para la administración  
correcta al paciente.

20 Los compuestos de la presente invención de-  
muestran actividad como inhibidores de los efectos de la  
reacción alérgica como se determinó por pruebas indicati-  
vas de dicha actividad que involucran anafilaxia cutánea  
pasiva, lo cual se describe substancialmente, por ejemplo,  
por J. Goose et al., Immunology, 16, 749 (1969).

25 Los compuestos de la presente invención de-  
muestran actividad broncopulmonar como se aprecia por las  
pruebas indicativas de dicha actividad que involucran el  
ensayo de cadena traqueal aislada como se describe sustan-  
cialmente, por ejemplo, por J. C. Castillo et al., Journal  
30 of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 90, 104

1 (1947) y el ensayo de broncoconstricción de histamina en aerosol como se describe sustancialmente, por ejemplo, por O. H. Siegmund et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 90, 254 (1947).

5 Los compuestos de la presente invención se obtienen por oxidación de un ácido tioxanton-2-carboxílico alquiltiosustituido en las posiciones 5,6 ó 7 ó 5 y 7, o los ésteres alquílicos de los mismos con peróxido de hidrógeno en ácido acético, como se ilustra por la siguiente ecuación:



15 donde R<sup>3</sup> tiene el significado anteriormente indicado, R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo inferior y n es el número 1 ó 2.

20 Los compuestos de fórmulas I y II en que n es 1 y los grupos R<sup>3</sup>S y R<sup>3</sup>-S(=O)<sub>2</sub> respectivamente se encuentran en las posiciones 5 ó 7 pueden poseer además un sustituyente adicional R en las posiciones 7 ó 5, respectivamente, del tipo de los anteriormente indicados, particularmente un grupo alquilo inferior o alcoxi inferior.

25 Esta oxidación se efectúa preferiblemente a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente, preferiblemente a más o menos 0°C, por un período de tiempo suficiente para completar la reacción que varía aproximadamente de 1 hora a 6 horas.

30 Alternativamente, la reacción puede efectuarse empleando un perácido, tal como ácido peracético, ácido

1 m-cloroperbenzoico, ácido p-nitroperbenzoico, ácido perftá-  
lico, y similares, en un hidrocarburo clorado como disolven-  
te, v.g. cloroformo, cloruro de metileno y tetracloruro de  
3 carbono a temperatura comprendida entre la temperatura am-  
biente y 60°C, por un tiempo comprendido entre aproximada-  
mente 1 a 6 horas, empleando de 1 a 2,2 moles de perácido.

En el caso de emplear como materias primas  
los ésteres de ácido alquiltiosustituidos, el grupo alquil  
éster se hidroliza después de la reacción con el perácido  
10 por tratamiento alcalino, v.g., por tratamiento con hidró-  
xido de sodio o potasio en un alcohol inferior seguido de  
acidificación en forma convencional.

Los ésteres de los ácidos alquilsulfonil-  
tioxanton-2-carboxílicos de la presente invención se prepa-  
15 ran por tratamiento del ácido con un diazoalcano etéreo,  
tal como diazometano y diazoetano o con el yoduro de alqui-  
lo inferior deseado en presencia de carbonato de litio, a  
temperatura ambiente, o con el alcohol inferior deseado en  
presencia de huellas de ácido sulfúrico, a reflujo. Los és-  
20 teres de glicerina se preparan por tratamiento del ácido  
con cloruro de tionilo seguido de tratamiento con un etilen-  
glicol o propilenglicol protegidos adecuadamente, (v.g., una  
dispersión cetálica) en piridina e hidrolizando el grupo  
protector del éster así formado con ácido diluido.

25 Las amidas de los ácidos tioxanton-2-carbo-  
xílico presentes se preparan por tratamiento de los ácidos  
con cloruro de tionilo seguido de tratamiento con amoniaco  
anhidro o una alquilamina, dialquilamina, dialquilaminoal-  
quilamina, alcoxialquilamina o fenetilamina.

30 Las sales de los ácidos tioxanton-2-carboxí-

1 licos se preparan tratando los correspondientes ácidos con  
una base farmacéuticamente aceptable. Las sales representa-  
tivas derivadas de tales bases farmacéuticamente aceptables  
5 incluyen sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio,  
magnesio, sales ferrosas, férricas, sales de zinc, sales  
manganosas, de aluminio, sales mangánicas, sales de trime-  
tilamina, trietilamina, tripropilamina,  $\beta$ -(dimetilamino)  
etanol, trietanolamina,  $\beta$ -(dietilamino) etanol, arginina,  
lisina, histidina, N-etilpiperidina, hidrabamina, colina,  
10 betaina, etilendiamina, glucosamina, metil glucamina, teo-  
bromina, purinas, piperacina, piperidina, resinas de polia-  
minas, cafeína, procaína o las similares. La reacción se  
efectúa en una solución acuosa, sola o en combinación con  
un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una  
15 temperatura aproximadamente de 0°C a 100°C, preferiblemente  
a temperatura ambiente. Disolventes orgánicos inertes mis-  
cibles con agua, típicos, incluyen metanol, etanol, isopro-  
panol, butanol, acetona, dioxano o tetrahidrofurano. Cuando  
se preparan sales de metales divalentes, tales como sales  
20 de calcio o magnesio, el ácido libre de partida se trata  
con aproximadamente medio equivalente molar de una base far-  
macéuticamente aceptable. Cuando se preparan las sales de  
aluminio se emplea aproximadamente un tercio de equivalen-  
te molar de la base farmacéuticamente aceptable.

25 En la representación preferida de la presen-  
te invención, las sales de calcio y sales de magnesio se  
preparan tratando las correspondientes sales de sodio o po-  
tasio de los ácidos con por lo menos medio equivalente mo-  
lar de cloruro de calcio o cloruro de magnesio, respectiva-  
30 mente, en una solución acuosa, sola o en combinación con

1 un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura aproximadamente de 20°C a 100°C.

5 En la representación 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 aluminio, tal como trietóxido de aluminio, tripropóxido de aluminio, etc., en un disolvente hidrocarbonado, tal como benceno, xileno, ciclohexano, etc., a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 115°C.

10 En la presente especificación y reivindicaciones, por el término "alquilo inferior", se entiende un grupo alquilo conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, incluyendo grupos de cadena recta 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 "alcoxi inferior" se entiende un grupo "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es como se definió anteriormente. Por el término "alquiló inferior" se entiende el grupo "S-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es como se definió anteriormente.

15 El término "fenilo sustituido" incluye p-fenilo sustituido. El término "grupo heterocíclico monocíclico aromático" incluye piridilo, piridacínilo, pirimidínilo, piracínilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, isoxazolilo, y oxazolilo. Los ácidos tioxantona-2-carboxílicos alquiltio sustituidos de fórmula I y sus ésteres usados como materias primas pueden prepararse por varios métodos, como se describe en nuestra solicitud Expediente No. 410.578

20

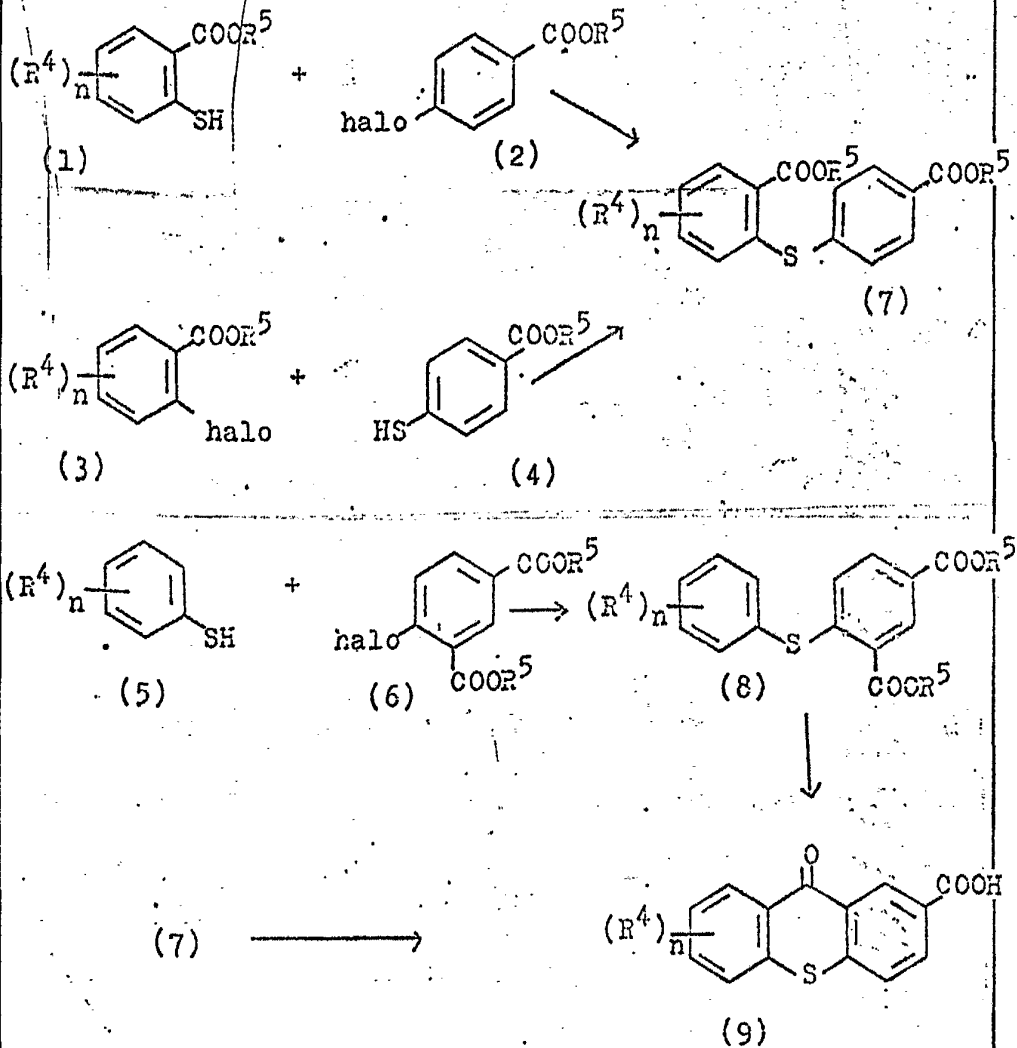
25

30

de la cual es divisional la solicitud presente.

Uno de dichos métodos puede ilustrarse de acuerdo con la secuencia de reacciones siguiente:

SECUENCIA A.



donde  $R^4$  (en las posiciones C-5, C-6, C-7 ó C-5,7 de los productos 9) es alquiltio inferior; n es el número 1 ó 2; el halógeno es bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente bromo, y cada uno de  $R^5$  es hidrógeno o alquilo inferior, preferiblemente hidrógeno o metilo.

1 Los compuestos de fórmula (9) alquiltio sustituidos en C-5 o C-7, así como sus precursores pueden poseer un sustituyente adicional R en C-7 o C-5, respectivamente.

5 Con referencia a la secuencia de reacciones anterior, el ácido o-mercaptobenzoico alquiltiosustituido (1, R<sup>5</sup>=hidrógeno) y ácido p-halobenzoico (2, R<sup>5</sup>=hidrógeno) se condensan en presencia de polvo de cobre con carbonato de potasio anhidro, opcionalmente en un medio de reacción orgánico líquido preferiblemente una amida orgánica, tal como dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, etc., para preparar el derivado diácido correspondiente (7).

10 La reacción se efectúa de preferencia en un medio de reacción orgánico inerte, tales como aquellos mencionados anteriormente, o mezclas adecuadas de uno o más de tales medios. La reacción se efectúa además a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 80°C y 220°C, preferiblemente entre aproximadamente 120°C y 200°C y por un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción comprendido entre aproximadamente 1 y 4 horas.

15 La reacción consume los reactivos en la base de un mol de cada uno de los reactivos; sin embargo, las cantidades de los reactivos que se emplean no son críticas, obteniéndose siempre una cantidad del compuesto deseado (7) cuando se emplea cualquier proporción de los mismos. En las representaciones preferidas, la reacción se efectúa haciendo reaccionar entre aproximadamente 1 y 3 moles de cada uno de los compuestos respectivos de partida en presencia de 3 a 30 5 moles de carbonato de potasio y cantidades catalíticas de

1 polvo de cobre. El medio de reacción orgánico inerte, si se  
emplea, se usa en cantidades de disolvente.

5 Similarmente, el ácido o-halobenzoico alquil  
tiosustituido (3, R<sup>5</sup>=hidrógeno) y el ácido p-mercaptobenzoi  
co (4, R<sup>5</sup>=hidrógeno) se condensan como se describió anterior  
mente, para dar el producto (7). En forma similar, el deri  
vado alquiltiosustituido de mercaptobenceno (5) se condensa  
con el 4-halo-1,3-dicarboxibenceno (6), como se describió  
anteriormente para dar el producto diácido (8).

10 Alternativamente, las condensaciones ante  
riores se efectúan con los ésteres correspondientes de los  
compuesto (1), (2), (3), (4), y (6), i.e., R<sup>5</sup>=alquilo infe  
rior, para dar los diésteres correspondientes (R<sup>5</sup>=alquilo  
inferior (7) y (8). Estas condensaciones se efectúan con  
15 los ésteres de partida respectivos en presencia de óxido cu  
proso opcionalmente en un medio de reacción orgánico líqui  
do, preferiblemente una amida orgánica, tal como dimetilace  
tamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tetrametilu  
rea, etc.

20 La reacción se efectúa de preferencia en un  
medio de reacción orgánico inerte, tales como aquellos men  
cionados anteriormente, o mezclas adecuadas de uno o más de  
tales medios. La reacción se efectúa además a temperaturas  
comprendidas entre aproximadamente 80° y 220°C, preferible  
25 mente entre aproximadamente 120° y 200°C y por un periodo  
de tiempo suficiente para completar la reacción, comprendi  
do entre aproximadamente 2 y 24 horas.

30 La reacción consume los reactivos en la ba  
se de un mol de cada uno de los reactivos respectivos por  
medio mol de óxido cuproso. Sin embargo, las cantidades de

1 los reactivos que se emplean no son críticas, obteniéndose  
siempre una cantidad del compuesto deseado cuando se emplea  
cualquier proporción de los mismos. En las representaciones  
preferidas, la reacción se efectúa haciendo reaccionar apro-  
ximadamente de 1 a 1,1 moles de cada uno de los reactivos  
5 respectivos de partida en presencia de aproximadamente 0,5  
a 0,6 moles de óxido cuproso. El medio de reacción orgánico  
inerte, si se emplea, se usa en cantidades de disolvente.

10 Después los ésteres preparados (7) y (8) se  
hidrolizan en condiciones básicas, para dar los diácidos co-  
rrespondientes (7) y (8) ( $R^5$ =hidrógeno), obtenidos directa-  
mente en el procedimiento alternativo descrito anteriormen-  
te, con polvo de cobre y carbonato de potasio. Las condi-  
15 ciones para la hidrólisis básica pueden ser cualquier de  
las empleadas convencionalmente en el arte. Generalmente,  
la reacción de hidrólisis se efectúa usando un hidróxido de  
metal alcalino aproximadamente de 50°C a 90°C y por un perio-  
do de tiempo suficiente para completar la reacción que va-  
ría entre aproximadamente 15 minutos y 60 minutos, de pre-  
20 ferencia en presencia de un medio de reacción orgánico iner-  
te como aquellos empleados normalmente en las reacciones  
químicas orgánicas de este tipo, v.g., soluciones alcohóli-  
cas acuosas. Aunque se requieren 2 moles de la base por mol  
del compuesto (7) u (8), las cantidades empleadas no son  
25 críticas para producir la hidrólisis deseada. De preferen-  
cia se emplean entre aproximadamente 3 y 5 moles de la ba-  
se por mol del compuesto (7) u (8) y el medio de reacción  
se usa en cantidades de solvente.

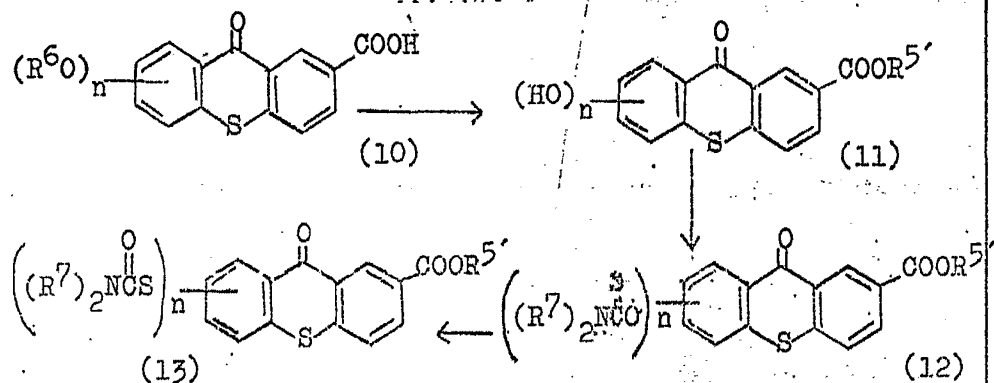
30 Los derivados diácidos (7) y (8) así prepa-  
rados se ciclizan con cloruro de fosforilo, cloruro de tio-

1 nilo, ácido sulfúrico, ácido fluorhídrico, o preferiblemen-  
te, ácido pólifosfórico (PPA), para dar el compuesto ácido  
tioxanton-2-carboxílico alquiltiosustituido correspondiente  
(9: m=0). La reacción se efectúa preferiblemente, pero en  
5 forma opcional, en un medio de reacción orgánico inerte que  
incluye los empleados usualmente en reacciones químicas or-  
gánicas, tal como sulfóxido de dimetilo, sulfolano, bence-  
no, tolueno, etc. La reacción se efectúa además a tempera-  
turas comprendidas entre aproximadamente 60°C y 180°C, y por  
10 un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción,  
que varía entre aproximadamente 15 minutos y 90 minutos.

Aun cuando la reacción consume los reacti-  
vos en la base de 1 mol de compuesto de partida (7) u (8) por  
mol del reactivo ciclizante, la reacción puede efectuarse  
15 usando cualquier proporción de reactivos. En las representa-  
ciones preferidas, sin embargo, la reacción se efectúa usan-  
do de aproximadamente 20 a 50 moles del reactivo ciclizante  
por mol de compuesto de partida.

Ciertos de los compuestos de fórmula I usa-  
dos como materias primas en el método de la presente inven-  
20 ción se pueden preparar de acuerdo con la secuencia de  
reacciones siguiente:

SECUENCIA B.

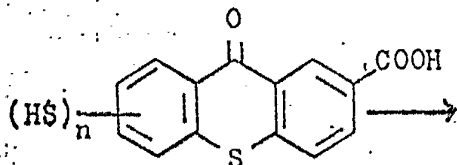


1

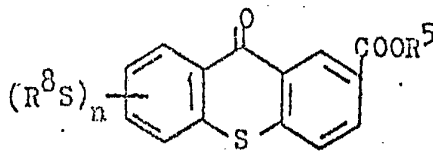
(13)



5



(14)



(15)

10

donde cada uno de  $R^5$  y  $n$  es como se definió anteriormente;

$R^{5'}$  es alquilo inferior;

$R^6$  es hidrógeno o alquilo inferior;

y cada uno de  $R^7$  y  $R^8$  es alquilo inferior.

15

Con referencia a la secuencia de reacciones anterior un compuesto C-5, C-7 ó C-5,7 alcoxi sustituido

(10;  $R^6$  =hidrógeno), preparado como se describió en la Se-

cuencia A ( $5 + 6 \rightarrow 8 \rightarrow 9$ ,  $R^4$  =alcoxi inferior) se convier-

te en los respectivos hidroxí compuestos (10:  $R^6$ =hidrógeno)

por tratamiento con ácido bromhídrico o yodhídrico en ácido

acético. Esta reacción se efectúa a una temperatura de apro-

ximadamente 100° a 160°C. Los 5- y 7-hidroxí ácido así pre-

20

parados se esterifican entonces para dar los compuestos (11).

Esta reacción se efectúa con el yoduro de alquilo inferior

deseado en presencia de carbonato de litio, a la temperatura

ambiente o con el alcohol deseado en presencia de trazas de

ácido sulfúrico, a reflujo.

25

Los ésteres de hidroxí ácidos (11), se tra-

tan entonces con un cloruro de dialquiltiocarbamoilo, tal

como cloruro de dimetiltiocarbamoilo, en presencia de una

base, tal como un hidruro de metal alcalino, y en un medio

de reacción orgánico líquido, preferiblemente una amida or-

30

gánica, tal como aquellas enumeradas anteriormente, para dar

1 los productos (12). La reacción se efectúa a temperaturas  
comprendidas entre aproximadamente 20° y 100°C, preferible-  
mente entre 60° y 80°C y por un periodo de tiempo suficien-  
5 te para completar la reacción que varía de aproximadamente  
1 hora a 6 horas. En las representaciones preferidas, la  
reacción se efectúa por reacción de aproximadamente 1,1 a  
1,5 moles del cloruro de dialquiltiocarbamoilo por mol del  
compuesto (11).

10 Los compuesto de fórmula (12) se rearre-  
glan entonces por reacción a una temperatura comprendida en  
tre aproximadamente 200° y 250°C, de preferencia entre apro-  
ximadamente 220° y 230°C y por un periodo de tiempo que va-  
ría entre aproximadamente 1 hora y 8 horas y en presencia  
de un medio orgánico tal como sulfolano, nitrobenzeno, trie-  
15 tilenglicol, etc., el cual se emplea de preferencia en can-  
tidades de disolvente, para dar los compuestos (13).

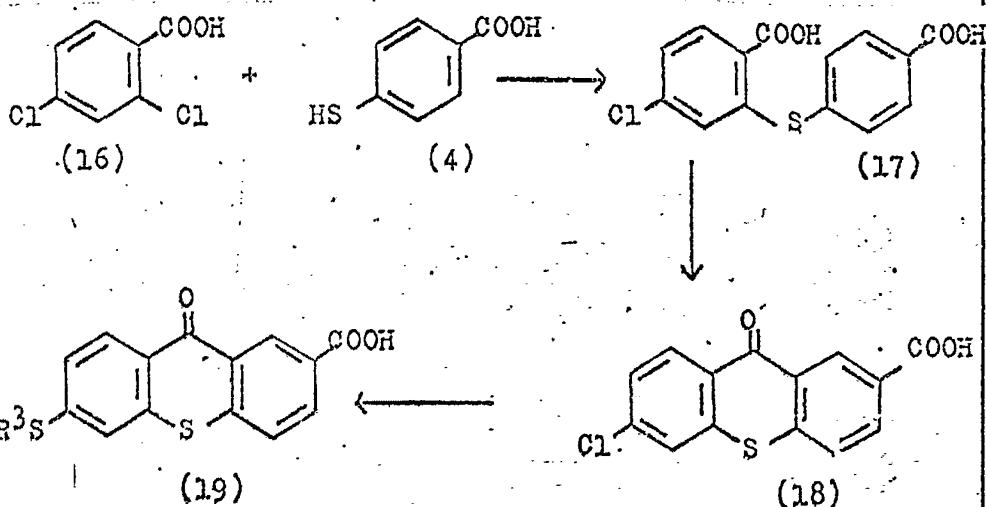
20 Los compuestos (13) se convierten entonces  
en los correspondientes mercapto ácidos (14) por hidrólisis  
básica, tal como la que se describió anteriormente. Los de-  
rivados alquiltio (inferior) éteres, ésteres (15) se prepa-  
ran entonces, por reacción de los compuestos (14) con un ha-  
luro de alquilo inferior en presencia de una base, tal como  
carbonato de potasio y un medio de reacción orgánico líqui-  
do, tal como los descritos anteriormente. La reacción se  
25 efectúa a temperatura comprendida entre 20° y 90°C, de pre-  
ferencia entre 50° y 80°C y por un periodo de tiempo sufi-  
ciente para completar la reacción, comprendido entre aproxi-  
madamente 2 horas y 16 horas.

30 La hidrólisis de los ésteres (15, R<sup>5</sup>-alqui-  
lo inferior), como se describió anteriormente, produce los

1 ácidos alquiltio (inferior) sustituidos (15,  $R^5=H$ ). Los com-  
puestos de fórmula (15) en la secuencia anterior correspon-  
den a los compuestos de fórmula I.

5 Ciertos de los compuestos alquiltio sustitui-  
dos de fórmula I usados como materias primas en la presente  
invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia de  
reacciones siguiente:

SECUENCIA C.



15 donde  $R^3$  es como se definió anteriormente.

20 Con referencia a la secuencia de reaccio-  
nes anterior, el ácido paramercaptobenzoico (4) se condensa  
con el ácido 2,4-diclorobenzoico (16), como se describió  
en la Secuencia A, con polvo de cobre y carbonato de pota-  
sio anhidro para dar el compuesto (17).

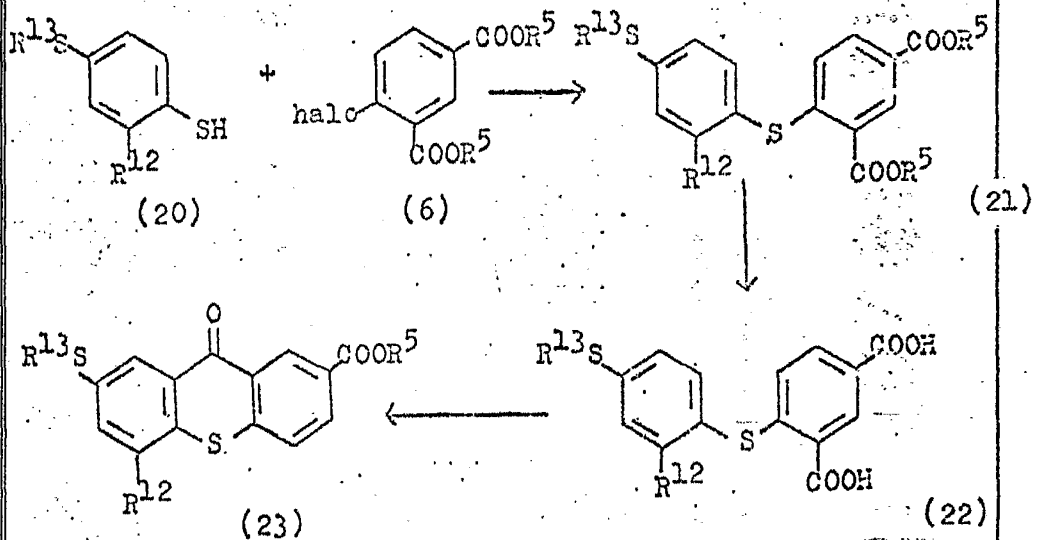
25 El diácido así preparado (17) se cicla en-  
tonces, como se describió anteriormente en la Secuencia A,  
con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido sulfúri-  
co, ácido fluorhídrico, o preferiblemente, ácido polifosfó-  
rico, (PPA), para dar el ácido 6-clorotioxanton-2-carboxíli-  
co correspondiente (18).

30 El ácido 6-clorotioxanton-2-carboxílico (18)

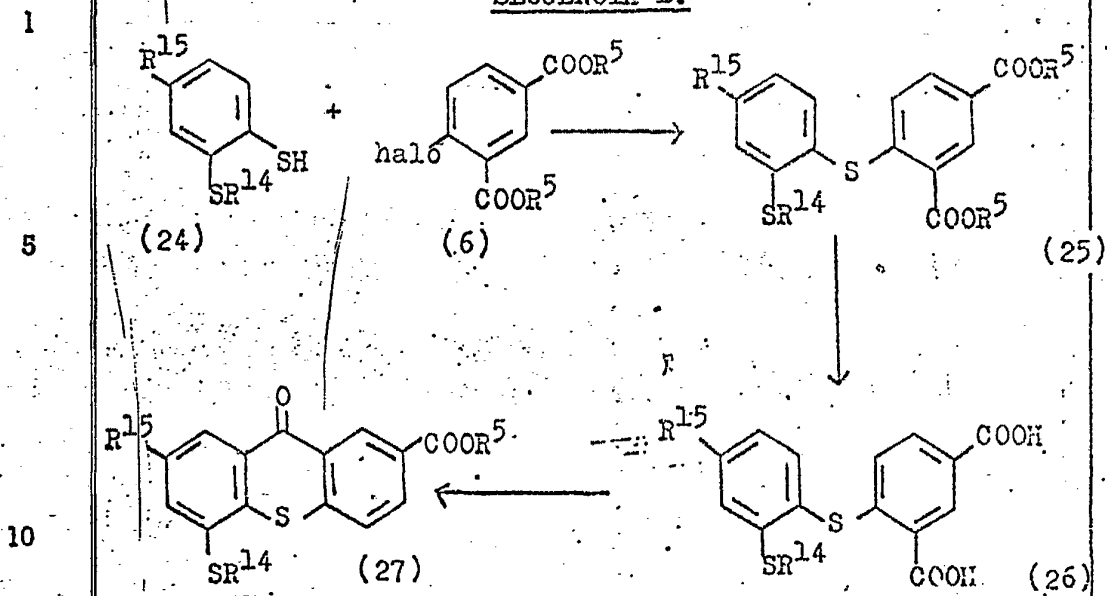
1 se trata entonces con un exceso de un tioalcóxido inferior  
de metal alcalino para dar el compuesto (19). La reacción  
se efectúa preferiblemente en un disolvente orgánico polar  
a temperaturas de aproximadamente 80° a aproximadamente  
5 150°C. El compuesto (19) corresponde al compuesto de fórmula  
la I en el que el grupo alquiltio se encuentra en la posi-  
ción 6.

Ciertos de los compuestos de fórmula I usa-  
dos como materias primas en la presente invención se pueden  
10 preparar de acuerdo con las secuencias de reacciones siguien-  
tes:

SECUENCIA D.



SECUENCIA E.



15

donde  $R^5$  es como se definió anteriormente; cada uno de  $R^{12}$  y  $R^{15}$  es alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo; y cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es alquilo inferior.

20

Con referencia a las secuencias de reacciones anteriores D y E, los compuestos 5- ó 7-sustituído (23) y los compuestos correspondientes (27) se preparan como se describió anteriormente en la Secuencia A.

25

Los compuestos de fórmulas (23) y (27) corresponden a los compuestos de fórmula I sustituidos por un grupo alquiltio en las posiciones 5 ó 7, que poseen un sustituyente adicional en las posiciones 7 ó 5, respectivamente.

30

Los compuestos de partida en las secuencias anteriores (A-E) son conocidos o pueden prepararse por procesos de por sí conocidos. Así, los 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobencenos de partida se preparan convenientemente por oxidación del 1,3-dimetil-4-halobenceno (4-halo-m-xileno) con permanganato de potasio, como se describió an-

1 teriormente, seguido de esterificación convencional. Los  
o,p-(dialquilo(inferior)-tio)-tiofenil compuestos se prepa-  
ran convenientemente por clorosulfonación de los m-dialquil  
5 tiobencenos correspondientes, seguida de reducción del gru-  
po clorosulfonilo con zinc y ácido sulfúrico.

Los o,p-dialcoxitiófenoles de partida se pre-  
paran por clorosulfonación de los m-dialcoxibencenos corres-  
pondientes seguida de reducción del grupo sulfonilo con zinc  
y ácido sulfúrico.

10 Las Preparaciones y Ejemplos siguientes ilus-  
tran el invento pero no intentan limitar el alcance del mis-  
mo.

PREPARACION 1.

15 Una mezcla de 10g. de ácido 4-bromobenzoico,  
7,5 g. de ácido o-mercaptobenzoico, 0,1 g. de polvo de co-  
bre y 8 g. de carbonato de potasio anhidro en 100 ml. de di-  
metilformamida se calienta 155°C y mantiene en este punto  
con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando el  
control vía t.l.c. indica que la reacción es substancialmen-  
20 te completa, la mezcla reaccionante se diluye con agua, tra-  
ta con carbón, filtra y el filtrado claro se acidifica. El  
precipitado se aísla por filtración de succión, lava a neu-  
tralidad y seca para dar el ácido 4-(2-carboxifeniltio)-ben-  
zoico.

25 Una mezcla de 5,2 g. de ácido 4-(2-carboxife-  
nil-tio)benzoico en 40 ml. de ácido sulfúrico concentrado se  
agita a 25°C por 8 horas. Después de este tiempo, la mezcla  
reaccionante se vierte en 200 ml. de agua helada y la mezcla  
resultante se calienta en un baño de vapor por 15 minutos.  
30 La mezcla se enfría y filtra lavándose el precipitado con

1  
agua y después se recristaliza de ácido acético para dar el ácido tioxanton-2-carboxílico.

PREPARACION 2.

5  
Una mezcla de 7,5 g. de ácido 4-mercaptobenzoico, 10 g. de ácido o-bromobenzoico, 0,1 g. de polvo de cobre y 8 g. de carbonato de potasio anhidro en 100 ml. de dimetilformamida se calienta a 155°C y mantiene así con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando el control vía t.l.c. indica que la reacción es substancialmente completa, la mezcla reaccionante se diluye con agua, trata con carbón, filtra y acidifica el filtrado claro. El precipitado se aísla por filtración de succión, lava a neutralidad y seca para dar el ácido 4-(2-carboxifeniltio)-benzoico.

10

15  
Una mezcla de 5,2 g. de ácido 4-(2-carboxifeniltio) benzoico en 40 ml. de ácido sulfúrico concentrado se agita a 25°C por 8 horas. Después de este tiempo, la mezcla reaccionante se vierte en 200 ml. de agua helada y la mezcla resultante se calienta en un baño de vapor por 15 minutos. La mezcla se enfría y filtra, lavándose el precipitado con agua y después se recristaliza de ácido acético para dar el ácido tioxanton-2-carboxílico.

20

PREPARACION 3.

25  
Una mezcla de 4,9 g. de 1,3-dicarboxi-4-bromobenceno, 2,4 g. de tiofenol, 0,5 g. de polvo de cobre y 6,5 g. de carbonato de potasio anhidro en 50 ml. de dimetilformamida se calienta a 150°C y mantiene así con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando el control vía t.l.c. indica que la reacción es substancialmente completa, la mezcla reaccionante se diluye con agua, trata con carbón, filtra y acidifica el filtrado claro. El precipitado se aísla por filtración de succión, lava a neutralidad y seca pa

30

1 ra dar 1,3-dicarboxi-4-feniltiobenceno.

5 Una mezcla de 3,9 g. de 1,3-dicarboxi-4-feniltiobenceno en 35 ml. de ácido sulfúrico concentrado se agita a 25°C por 10 horas. Después de este tiempo, la mezcla reaccionante se vierte en 200 ml. de agua helada y la mezcla resultante se calienta en un baño de vapor por 15 minutos. La mezcla se enfría y filtra lavándose el precipitado con agua y después se recristaliza de ácido acético para dar el ácido tioxanton-2-carboxílico.

10 El segundo paso de la reacción de ciclización de cada una de las Preparaciones 1 a 3 se puede efectuar vía el procedimiento representativo siguiente.

15 Una mezcla de 1,94 g. de ácido 4-(2-carboxifenil-tio)-benzoico, 40 ml. de sulfolano y 30 ml. de ácido polifosfórico se agita a 160°C por 30 minutos. La mezcla resultante se diluye entonces con agua y la mezcla diluida se filtra. El precipitado se lava a neutralidad y después se disuelve y calienta en etanol conteniendo carbón. La mezcla resultante se filtra entonces, y el etanol se evapora parcialmente. Se agrega agua hasta que principia la cristalización. La filtración da el producto sólido, ácido tioxanton-2-carboxílico, que puede recristalizarse de etanol.

#### 20 PREPARACION 4.

25 Los procedimientos de las Preparaciones 1, 2 y 3 se repiten usando el ácido o-mercaptobenzoico sustituido apropiado (párrafo 1 de la Preparación 1), el ácido o-bromobenzoico (párrafo 1 de la Preparación 2), y tiofenol (párrafo 1 de la Preparación 3) para dar los ácidos tioxanton-2-carboxílicos sustituidos siguientes:

30 ácido 7-(metoxi)-tioxanton-2-carboxílico,

- 1 ácido 7-(etoxi)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(n-propoxi)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(isopropoxi)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(n-butoxi)-tioanton-2-carboxílico,  
5 ácido 7-(isobutoxi)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(sec-butoxi)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(t-butoxi)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(pentoxi)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(ciclopropoxi)-tioanton-2-carboxílico,  
10 ácido 7-(ciclobutoxi)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(ciclopentoxi)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(hidroxi)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(mercapto)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(metiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
15 ácido 7-(etiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(n-propiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(isopropiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(n-butiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(isobutiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
20 ácido 7-(sec-butiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(t-butiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(pentiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(ciclopropiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(ciclobutiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
25 ácido 7-(ciclopentiltio)-tioanton-2-carboxílico, y los  
compuestos correspondientes en la serie de C-5 sustituidos,  
i.e., ácido 5-(metiltio)-tioanton-2-carboxílico, ácido 5-  
(etiltio)-tioanton-2-carboxílico, ácido 5-(isopropoxi)-tio-  
xanton-2-carboxílico, etc., y los compuestos correspondien-  
30 tes en la serie de C-6 sustituidos, i.e., ácido 6-(metiltio)-

1 tioxanton-2-carboxílico, ácido 6-(etiltio)-tioxanton-2-carboxílico, ácido 6-(isopropoxi)-tioxanton-2-carboxílico, etc y los compuestos correspondientes en la serie de 6-5,7 disustituidos, i.e., ácido 5,7-di(metiltio)-tioxanton-2-carboxílico, ácido 5,7-di(etiltio)-tioxanton-2-carboxílico, ácido 5,7-di(isopropoxi)-tioxanton-2-carboxílico, etc.

5 PREPARACION 5.

10 Una mezcla de 4,188 g. de 1,3-dicarbometoxi-4-bromobenceno, 2,85 g. de p-(metoxi)-tiofenol, 1,32 g. de óxido cuproso en 20 ml. de dimetilacetamida se calienta a 160°C y se mantiene entonces con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando el control vía t.l.c. indica que la reacción es substancialmente completa, la mezcla reaccionante se diluye con agua y extrae con éter dietílico: cloruro de metileno (3:1). Los extractos se cromatografían sobre 150 g. de alúmina y las fracciones uniformes se combinan para dar 1,3-dicarbometoxi-4-(p-metoxi)tiofeniloxi)-benceno.

20 Tres gramos de 1,3-dicarbometoxi-4-(p-metoxi)-tiofeniloxi)benceno se combinan con 150 ml. de hidróxido de potasio en metanol al 5%. La mezcla resultante se refluja por una hora, después de dicho tiempo se acidifica, enfría y filtra para dar el 1,3-dicarboxi-4-(p-metoxi)-tiofeniloxi)-benceno.

25 Una mezcla de 1,94 g. de 1,3-dicarboxi-4-(p-metoxi)-tiofeniloxi)-benceno, 40 ml. de sulfolano y 30 ml. de ácido polifosfórico se agita a 160°C por 30 minutos. La mezcla resultante se diluye entonces con agua y la mezcla diluida se filtra. El precipitado se lava a neutralidad 30 y después se disuelve y calienta en etanol conteniendo car-

1  
5  
bón. La mezcla resultante se filtra entonces, y el etanol se evapora parcialmente. Se agrega hasta que principia la cristalización. La filtración da el producto sólido, ácido 7-(metoxi)-tio<sup>x</sup>anton-2-carboxílico, que puede recristalizar se de tanol.

10  
El procedimiento anterior se puede practicar usando un compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halo de partida alternativo tal como 1,3-dicarbometoxi-4-cloro-(o yodo) benceno, 1,3-dicarboetoxi-4-fluoro-benceno, 1,3-dicarboetoxi-4-bromo-benceno y similares, con resultados similares.

15  
Asimismo, el procedimiento anterior se puede practicar usando los ésteres correspondientes de los compuestos de partida de las Preparaciones 1 y 2, i.e., el 4-bromobenzoato de metilo y el o-mercaptobenzoato de metilo (preparación 1) y el 4-mercaptobenzoato de metilo y el o-bromobenzoato de metilo (Preparación 2) para preparar en forma similar el ácido tio<sup>x</sup>anton-2-carboxílico.

20  
Asimismo se preparan de acuerdo con lo anterior los otros compuestos enumerados en la Preparación 4.

#### PREPARACION 6.

25  
Una mezcla de 11 g. de ácido 7-(metoxi)-tio<sup>x</sup>anton-2-carboxílico en 100 ml. de ácido yodhídrico concentrado acuoso y 100 ml. de ácido acético se refluja durante 4 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfría, diluye con agua, y filtra. El precipitado se lava y seca, para dar el ácido 7-(hidroxi)-tio<sup>x</sup>anton-2-carboxílico.

30  
Una mezcla de 4 g. de ácido 7-(hidroxi)-tio<sup>x</sup>anton-2-carboxílico, 10 g. de yoduro de metilo, y 10 g. de carbonato de litio en 50 ml. de dimetilformamida se agita a

1 temperatura ambiente por un periodo de 16 horas. Después de  
este periodo de tiempo, la mezcla reaccionante se vierte en  
ácido clorhídrico diluido-hielo y la mezcla resultante se  
5 extrae con acetato de etilo. Los extractos se filtran a tra-  
vés de alúmina para dar el 7-(hidroxi)-tioxanton-2-carboxi-  
lato de metilo, el cual se puede recristalizar de metanol.

A una solución de 6,2 g. de 7-(hidroxi)-tio-  
xanton-2-carboxilato de metilo en 100 ml. de dimetilformami-  
da se le agrega 1 g. de hidruro de sodio. La mezcla se agi-  
10 ta por 10 minutos a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se  
le agregan entonces 3 g. de cloruro de dimetiltiocarbamoilo  
y la mezcla resultante se agita a 70°C durante 6 horas y  
después a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla  
se vierte en 200 ml. de agua conteniendo 1 ml. de ácido acé-  
15 tico, la mezcla resultante se filtra y el sólido se seca pa-  
ra dar 7-(dimetiltiocarbamoiloxi)-tioxanton-2-carboxilato  
de metilo.

Ocho gramos de 7-(dimetiltiocarbamoiloxi)-  
tioxanton-2-carboxilato de metilo en 150 ml. de sulfolano  
20 se agita a 230°C bajo nitrógeno, después de un total de 6  
horas bajo estas condiciones; la cromatografía en placa del-  
gada indica la ausencia de material de partida. La mezcla se  
enfria a 80°C y se agregan lentamente 150 ml. de agua calien-  
te. La mezcla se enfria entonces y el filtrado sólido se la-  
25 va con agua y seca para dar 7-(dimetilcarbamoiltio)-tioxa-  
nton-2-carboxilato de metilo.

Siete y medio gramos de 7-(dimetilcarbamoil-  
tio)-tioxanton-2-carboxilato de metilo, 10 g. de hidróxido  
de potasio y 250 ml. de etanol acuoso al 80% se refluja du-  
30 rante 1 hora. Después de este tiempo se agregan 250 ml. de

1  
agua y la mezcla se trata con carbón, filtra y acidifica.  
El producto se filtra y seca para dar el ácido 7-(mercapto)-  
tioxanton-2-carboxílico.

5  
Alternativamente se pueden usar como mate-  
rias primas los otros ácidos 7-alcoxi(cicloalcoxi)inferior-  
tioxanton-2-carboxílicos obtenidos en la Preparación 4.

En la misma forma se prepara el ácido 5-  
(mercapto)-tioxanton-2-carboxílico a partir del 5-(hidroxi)-  
tioxanton-2-carboxilato de metilo.

10  
PREPARACION 7.

Una mezcla de 3 g. de ácido 7-(mercapto)-  
tioxanton-2-carboxílico en 150 ml. de dimetilformamida, 5 g.  
de yoduro de metilo y 5 g. de carbonato de potasio se agita  
a 60°C durante 16 horas. La mezcla reaccionante se vierte  
15 entonces en ácido clorhídrico diluido y la mezcla resultan-  
te se extrae con acetato de etilo. Los extractos se cromatografían sobre alúmina (cloruro de metileno) para dar el  
7-(metiltio)-tioxanton-2-carboxilato de metilo (i.e., 7-(tio-  
metoxi)-tioxanton-2-carboxilato de metilo) que se puede re-  
20 crystalizar de cloruro de metileno:metanol.

Una mezcla de 580 mg. de 7-(metiltio)-tio-  
xanton-2-carboxilato de metilo, 30 ml. de etanol, 5 ml. de  
solución saturada de carbonato de sodio y 5 ml. de agua se  
refluja durante 1 hora. La mezcla se enfría entonces, acidi-  
25 fica y el precipitado se filtra para dar el ácido 7-(metil-  
tio)-tioxanton-2-carboxílico (i.e., ácido 7-(tiometoxi)-tio-  
xanton-2-carboxílico) como se preparó también en los méto-  
dos alternativos descritos anteriormente.

Una mezcla de 0,8 g. de ácido 7-(mercapto)-  
30 tioxanton-2-carboxílico, 2 ml. de 2-bromopropano, y un exce

1 so de carbonato de potasio en 50 ml. de dimetilformamida se  
agita 24 horas a 75°C. Se agregan ácido clorhídrico diluido  
y etanol, el sólido se filtra y lava. El sólido se saponifi  
5 ca con carbonato de sodio en metanol acuoso (a reflujo 30  
minutos). La solución alcalina se diluye con agua; trata  
con carbón, filtra y acidifica para dar el ácido 7-(isopro  
piltio)-tioxanton-2-carboxílico que se puede recristalizar  
de tetrahidrofurano-acetato de etilo.

10 En forma similar (y alternativa al método  
de la Preparación 1), se preparan los siguientes compuestos  
a partir de los compuestos de partida respectivos:

15 ácido 5-(metiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-(isopropiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(etiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-etiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(n-propiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-(n-propiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(n-butiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-(n-butiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
20 ácido 7-(sec-butiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-(sec-butiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(isobutiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-(isobutiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(t-butiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
25 ácido 5-(t-butiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(n-pentiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-(n-pentiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(ciclopentiltio)-tioxanton-2-carboxílico, y  
ácido 5-(ciclopentiltio)-tioxanton-2-carboxílico.

30 PREPARACION 8.

1 Una mezcla de 15 g. de ácido 2,4-dicloro-  
benzoico, 12 g. de ácido p-mercaptobenzoico, 0,5 g. de pcl-  
vo de cobre y 20 g. de carbonato de potasio anhidro en 200  
5 ml. de dimetilformamida se calienta a 165°C y mantiene así  
con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando el  
control vía t.l.c. indica que la reacción es substancial-  
mente completa, la mezcla reaccionante se diluye con agua,  
trata con carbón, filtra y acidifica el filtrado claro. El  
10 precipitado se aísla por filtración de succión, lava a neu-  
tralidad y seca para dar el ácido 2-(p-(carboxi)-feniltio-  
4-clorobenzoico.

15 Una mezcla de 2 g. de ácido 2-(p-(carboxi)-  
feniltio)-4-clorobenzoico en 20 ml. de ácido sulfúrico con-  
centrado se agita a 80°C por 1 hora. Después de este tiempo  
la mezcla reaccionante se vierte en 200 ml. de agua helada  
y la mezcla resultante se calienta en un baño de vapor por  
15 minutos. La mezcla se enfría y filtra, lavándose el pre-  
cipitado con agua y después se recristaliza de ácido acé-  
tico para dar el ácido 6-(cloro)-tio~~xanton~~-2-carboxílico.

20 Una mezcla de 2,5 g. de ácido 6-(cloro-tio-  
xanton-2-carboxílico y 1,8 g. de metil mercaptano sódico  
en 40 ml. de hexametilfosforamida (HMPA) se agita durante  
2 horas a 100°C. Después de la acidificación, el producto  
se filtra, lava con agua y seca para dar el ácido 6-(metil  
25 tio)-tio~~xanton~~-2-carboxílico.

En forma semejante se pueden preparar los  
compuestos siguientes:

ácido 6-(etiltio)-tio~~xanton~~-2-carboxílico,  
ácido 6-(n-propiltio)-tio~~xanton~~-2-carboxílico,  
30 ácido 6-(isopropiltio)-tio~~xanton~~-2-carboxílico,

1 ácido 6-(n-butiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(isobutiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(sec-butiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(t-butiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
5 ácido 6-(pentiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(ciclopropiltio)-tioanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(ciclobutiltio)-tioanton-2-carboxílico, y  
ácido 6-(ciclopentiltio)-tioanton-2-carboxílico.

PREPARACION 9.

10 Una mezcla de 11 g. de ácido 6-(metoxi)-  
tioanton-2-carboxílico en 100 ml. de ácido yodhídrico con-  
centrado acuoso y 100 ml. de ácido acético se refluja por  
4 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfría, dilu-  
ye con agua, y filtra. El precipitado se lava y seca para  
15 dar el ácido 6-(hidroxi)-tioanton-2-carboxílico.

Una mezcla de 4 g. de ácido 6-(hidroxi)-tio-  
xanton-2-carboxílico, 10 g. de yoduro de metilo y 10 g. de  
carbonato de litio en 50 ml. de dimetilformamida se agita a  
temperatura ambiente por un período de 16 horas. Después  
20 de este período de tiempo la mezcla reaccionante se vierte  
en ácido clorhídrico diluido-hielo y la mezcla resultante  
se extrae con acetato de etilo. Los extractos se filtran a  
través de alúmina para dar el 6-(hidroxi)-tioanton-2-carbo-  
xilato de metilo que puede recristalizarse de metanol.

25 El compuesto así preparado se trata de acuer-  
do con los procedimientos de las Preparaciones 6 y 7, para  
dar el ácido 6-(metiltio)-tioanton-2-carboxílico, idénti-  
co al obtenido en la Preparación 8.

En forma similar se obtienen:

30 ácido 6-(isopropiltio)-tioanton-2-carboxílico,

1 ácido 6-(etiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(n-propiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(n-butiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(sec-butiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
5 ácido 6-(isobutiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(t-butiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(n-pentiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(ciclopropiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(ciclobutiltio)-tioxanton-2-carboxílico, y  
10 ácido 6-(ciclopentiltio)-tioxanton-2-carboxílico.

EJEMPLO 1.

Setecientos sesenta y cuatro miligramos de  
7-(metiltio)-tioxanton-2-carboxilato de metilo, 2 ml. de  
peróxido de hidrógeno (30%), y 40 ml. de ácido acético se  
15 agitan a 0°C por 90 minutos. La cromatografía en placa del  
gada indica la ausencia de material de partida. La mezcla  
se diluye con 60 ml. de agua, el sólido se filtra y seca pa  
ra dar el 7-(metilsulfonyl)-tioxanton-2-carboxilato de me-  
tilo que se puede recristalizar de ácido acético-agua,

20 Seiscientos sesenta miligramos de 7-(metil-  
sulfonyl)-tioxanton-2-carboxilato de metilo, 1 g. de hidró-  
xido de potasio y 60 ml. de etanol acuoso al 80% se refluja  
por 30 minutos. La mezcla se enfría, acidifica y el sólido  
se filtra para dar el ácido 7-(metilsulfonyl)-tioxanton-2-  
25 carboxílico.

En forma semejante se prepara el ácido 5-  
(metilsulfonyl)-tioxanton-2-carboxílico.

Asimismo, partiendo de los compuestos de  
partida respectivos se preparan los ácidos siguientes, vía  
30 los correspondientes metil ésteres:

1 ácido 7-(isopropilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-(isopropilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(etilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-(etilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
5 ácido 7-(n-propilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-(n-propilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(n-butilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-(n-butilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(sec-butilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
10 ácido 5-(sec-butilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(isobutilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-(isobutilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(t-butilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-(t-butilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
15 ácido 7-(n-pentilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-(n-pentilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 7-(ciclopentilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico, y  
ácido 5-(ciclopentilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico.

20 Alternativamente, la reacción de oxidación se puede practicar con los ácidos libres 5 ó 7 alquiltiosustituidos correspondientes, para dar los mismos productos sin necesidad del paso de la hidrólisis.

EJEMPLO 2.

25 Siguiendo el procedimiento de oxidación del Ejemplo 1, usando como materias primas los ácidos 6-(alquiltio)-tioxanton-2-carboxílicos obtenidos de acuerdo con las Preparaciones 8 ó 9, se obtienen respectivamente:

30 ácido 6-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(isopropilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(etilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,

1 ácido 6-(n-propilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(n-butilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(sec-butilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(isobutilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
5 ácido 6-(t-butilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(n-pentilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(ciclopropilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 6-(ciclobutilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico, y  
ácido 6-(ciclopentilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico.

10 EJEMPLO 3.

El ácido 5,7- $\int$ di(metiltio) $\int$ -tioxanton-2-carboxílico se prepara como se describió en la Preparación 5 a partir del o,p-(dimetiltio)-tiofenol).

15 Asimismo, se preparan los otros ácidos 5,7- $\int$ di(alquiltio inferior) $\int$ -tioxanton-2-carboxílicos.

Los ésteres alquílicos inferiores se preparan como se describió en la Preparación 9.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se preparan los siguientes compuestos:

20 ácido 5,7- $\int$ di(metilsulfonil) $\int$ -tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5,7- $\int$ di(isopropilsulfonil) $\int$ -tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5,7- $\int$ di(etilsulfonil) $\int$ -tioxanton-2-carboxílico, etc.

25 Partiendo de los ésteres de los ácido 5,7- $\int$ di-(alquiltio inferior) $\int$ -tioxanton-2-carboxílicos se obtienen los ésteres correspondientes de los ácidos 5,7- $\int$ di(alquilsulfonil) $\int$ -tioxanton-2-carboxílicos anteriormente mencionados.

EJEMPLO 4.

30 De acuerdo con los procedimientos de las Preparaciones 1 a 3 se preparan los ácidos 5-alquilo infe-

rior o -alcoxi inferior-7-(alquiltio inferior)-tioxanton-2-carboxílicos, v.g.,

ácido 5-metil-7-(metiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-isopropil-7-(metiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-metoxi-7-(metiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-isopropoxi-7-(metiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-metil-7-(isopropiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-isopropil-7-(isopropiltio)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-metoxi-7-(isopropiltio)-tioxanton-2-carboxílico, y  
ácido 5-isopropoxi-7-(isopropiltio)-tioxanton-2-carboxílico.

Por oxidación de estos compuestos con peróxido de hidrógeno en ácido acético, de acuerdo con el método del Ejemplo 1 se obtienen los ácidos 5-alquilo(inferior) o alcoxi(inferior)-7-(alquilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílicos correspondientes, a saber:

ácido 5-metil-7-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-isopropil-7-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-metoxi-7-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-isopropoxi-7-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-metil-7-(isopropilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
ácido 5-isopropil-7-(isopropilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico, y  
ácido 5-isopropoxi-7-(isopropilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico.

EJEMPLO 5.

Se repite el Ejemplo anterior, para preparar los ácidos 5-(alquilsulfonil)-7-alquilo inferior o -alcoxi inferior-tioxanton-2-carboxílicos correspondientes.

EJEMPLO 6.

1 Una mezcla de 4,5 g. de ácido 5,7- $\square$ di(metil  
sulfonil) $\square$ 7-tioxanton-2-carboxílico, 10 g. de yoduro de me-  
tilo, y 10 g. de carbonato de litio en 75 ml. de dimetilfor-  
5 mamida se agita a temperatura ambiente por un periodo de  
18 horas. Después de este periodo de tiempo, la mezcla reac-  
cionante se vierte en ácido clorhídrico diluido-hielo y el  
sólido resultante se filtra y lava para dar el 5,7- $\square$ di(me-  
tilsulfonil) $\square$ 7-tioxanton-2-carboxilato de metilo.

10 Se repite el procedimiento anterior usando  
los yoduros de alquilo inferior alternativos para preparar  
los ésteres alquílicos inferiores de ácidos de referencia,  
v.g.:

15 5,7- $\square$ di(metilsulfonil) $\square$ 7-tioxanton-2-carboxilato de etilo,  
7-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxilato de n-propilo,  
7-(etilsulfonil)-tioxanton-2-carboxilato de isopropilo,  
5-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxilato de isobutilo,  
5-(etilsulfonil)-tioxanton-2-carboxilato de sec-butilo,  
6-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxilato de n-pentilo; etc.

20 En forma semejante, los otros ácidos tioxan-  
ton-2-carboxílicos presentes que contienen sustituyentes en  
las posiciones C-5 o C-7, preparados como se describió ante-  
riormente, se pueden convertir en los alquil ésteres corres-  
pondientes.

#### EJEMPLO 7.

25 A una solución de 10 g. de ácido 7-(metil-  
sulfonil)-tioxanton-2-carboxílico en 200 ml. de etanol se le  
agrega la cantidad teórica de hidróxido de sodio disuelto en  
200 ml. de etanol al 90%. La mezcla reaccionante se concen-  
tra al vacío para dar el 7-(metilsulfonil)-tioxanton-2-car-  
30 boxilato de sodio.

1 El 7-(etilsulfonyl)-tioxianton-2-carboxilato de sodio y el 5-(metilsulfonyl)-tioxianton-2-carboxilato de sodio también se preparan del mismo modo.

5 En forma similar se preparan las sales de potasio y litio. Similarmente, reemplazando la sal de sodio por una sal metálica apropiada, v.g., cloruro de calcio, cloruro de manganeso, etc., se preparan las otras sales del ácido 7-(metilsulfonyl)-tioxianton-2-carboxílico, v.g.,  
10 7-(metilsulfonyl)-tioxianton-2-carboxilato de magnesio, 7-(metilsulfonyl)-tioxianton-2-carboxilato de calcio, 7-(metilsulfonyl)-tioxianton-2-carboxilato de aluminio, 7-(metilsulfonyl)-tioxianton-2-carboxilato ferroso, 7-(metilsulfonyl)-tioxianton-2-carboxilato de zinc, 7-(metilsulfonyl)-tioxianton-2-carboxilato de manganeso,  
15 7-(metilsulfonyl)-tioxianton-2-carboxilato férrico, etc.

En forma similar se preparan las sales de los otros ácidos tioxianton-2-carboxílicos sustituidos en C-5, C-6 o C-7 o C-5 y C-7 por grupos alquilsulfonyl.

EJEMPLO 8.

20 A una mezcla de 50 ml. de amoníaco acuoso concentrado en 500 ml. de metanol se le agregan 20 g. de ácido 7-(metilsulfonyl)-tioxianton-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita por 2 horas y después se evapora a sequedad para dar la sal de amonio del ácido 7-(metilsulfonyl)-tioxianton-2-carboxílico.  
25

EJEMPLO 9.

Una solución de 10. g. de ácido 5-(metilsulfonyl)-tioxianton-2-carboxílico en 50 ml. de cloruro de tioxi-  
30 solución se evapora a sequedad para dar el cloruro de ácido

1 correspondiente al cual se le agrega una solución etérea concentrada de amoníaco. La solución resultante se evapora obteniéndose la amida del ácido 5-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico.

5 En forma semejante se pueden preparar las alquilamidas inferiores usando monoalquilamina o dialquilamina en lugar de amoníaco en los procedimientos anteriores. Así se preparan por ejemplo:

10 amida del ácido 7-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico, N-metilamida del ácido 7-(etilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,

N,N-dimetilamida del ácido 5-(etilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,

15 N,N-dietilamida del ácido 5,7-[di(metilsulfonil)]-tioxanton-2-carboxílico,

N-etilamida del ácido 5,7-[di(metilsulfonil)]-tioxanton-2-carboxílico,

N-n-propilamida del ácido 6-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico, etc.

20 EJEMPLO 10.

A una mezcla de 20 g. de procaína y 500 ml. de metanol acuoso se le agregan 20 g. de ácido 7-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita por 16 horas a temperatura ambiente. Se evapora entonces 25 bajo presión reducida, para dar la sal de procaína del ácido 7-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico.

30 Similarmente se preparan las sales de lisina, cafeína y arginina del mismo compuesto. Asimismo, se obtienen por ejemplo, las sales de procaína, lisina, cafeína y arginina de los otros ácidos alquilsulfonil-tioxanton-2-

1 carboxílicos de la invención, v.g.,  
sal de procaína del ácido 7-(etilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
5 sal de cafeína del ácido 5-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
sal de lisina del ácido 6-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico,  
sal de procaína del ácido 5-metoxi-7-(metilsulfonil)-tioxanton-2-carboxílico, y  
10 sal de arginina del ácido 5,7-[di(metilsulfonil)]-tioxanton-2-carboxílico.

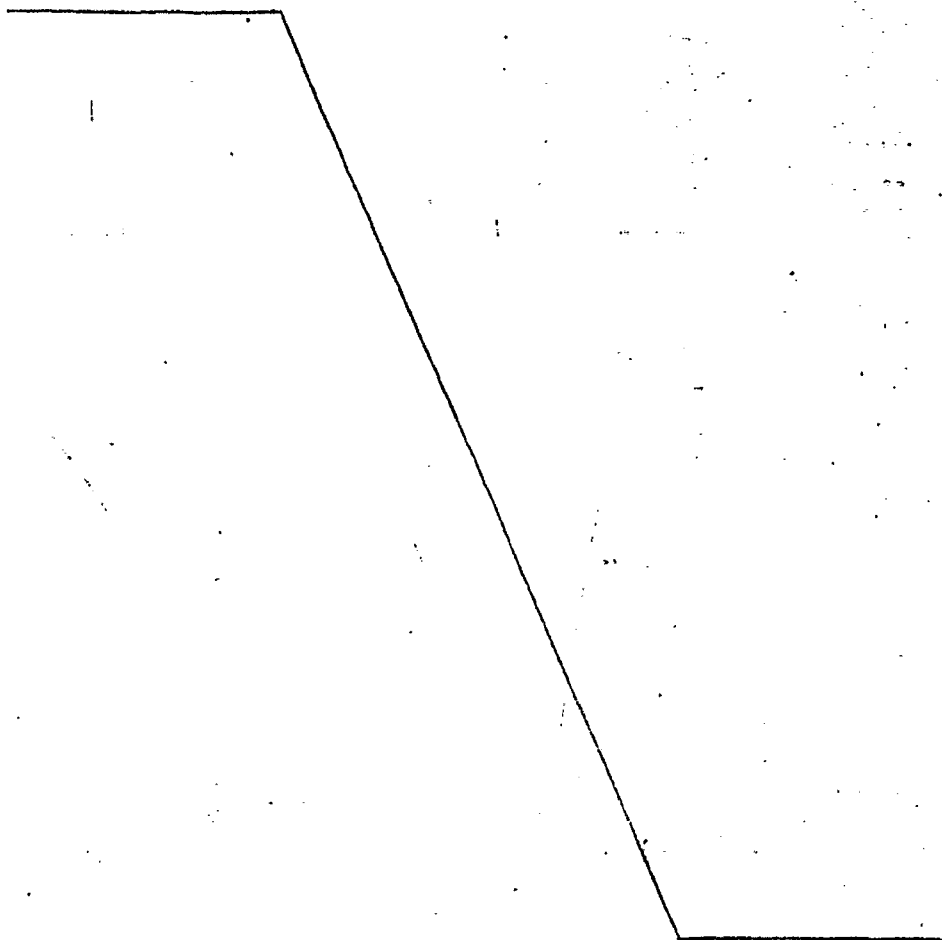
En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

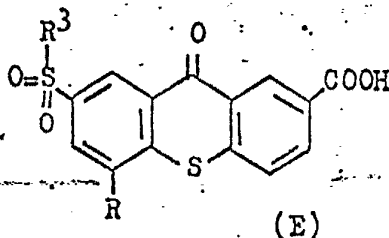
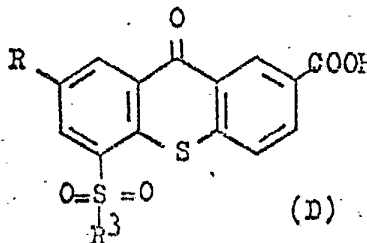
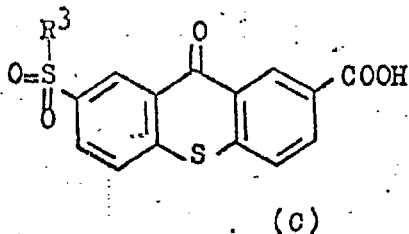
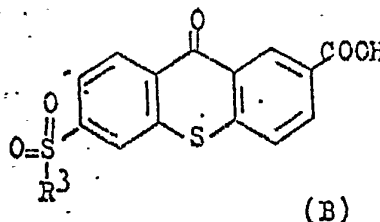
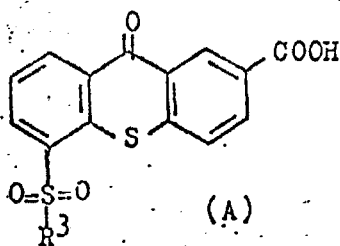
25

30



REIVINDICACIONES

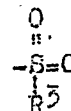
1. - Un procedimiento para preparar ácidos tioxanton-2-carboxílicos alquilsulfonil sustituidos representados por las fórmulas:



20  
y los ésteres, amidas y sales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sup>3</sup> es alquilo inferior y R es alquilo inferior-, alcoxi inferior-, hidroxí y los ésteres convencionales de los mismos; halógeno-, mercapto-, tri-  
25 fluormetilo-, o un grupo seleccionado de aquellos de las fórmulas

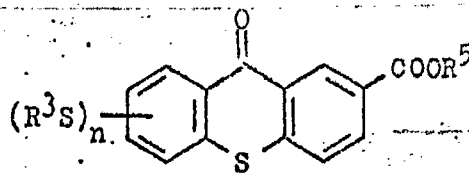


y

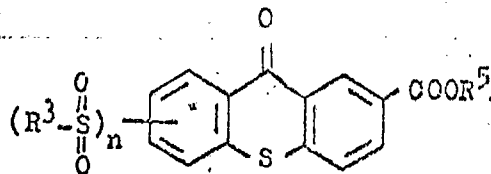


30 donde R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido (en el que el sustituyente es halógeno-

1 no, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior,  
2 trifluormetilo, o ciano), o un grupo heterocíclico monocí-  
3 clico aromático teniendo 5 ó 6 miembros en total, 1 ó 2 de  
4 los cuales están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azu-  
5 fre, y  $R^3$  tiene el significado anteriormente indicado, que  
6 consiste en que un compuesto de la fórmula:



10 donde el grupo  $(R^3S)_n$  se encuentra en las posiciones 5,6 ó  
11 7 ó 5 y 7, en el que  $R^3$  es alquilo inferior,  $R^5$  es hidróge-  
12 no o alquilo inferior y n es el número 1 ó 2, y los compues-  
13 tos en que el sustituyente  $R^3S$  se encuentra en las posicio-  
14 nes 5 ó 7 pueden poseer un sutituyente adicional R en las  
15 posiciones 7 ó 5, respectivamente, se oxida con peróxido  
16 de hidrógeno en ácido acético, a temperatura comprendida en-  
17 tre 0°C y la temperatura ambiente, por un tiempo comprendi-  
18 do entre 1 hora a 6 horas, para dar un compuesto de la fór-  
19 mula:



25 donde  $R^3$ ,  $R^5$  y n tienen el significado anteriormente indi-  
26 cado, hidrolizar el grupo alquil éster cuando se encuentra  
27 presente y/o esterificar los ácidos libres o convertirlos  
28 en sus sales de adición o amidas no tóxicos, farmacéuticamen-  
29 te aceptables.

30 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindica-

1 ción anterior en que la reacción se efectúa a aproximadamen  
te 0°C, por aproximadamente 90 minutos.

5 3.- Un procedimiento de acuerdo con las rei  
vindicações anteriores en que el producto obtenido es el  
ácido 7-(metilsulfonil)-tioanton-2-carboxílico.

4.- Se reivindica por último como objeto so  
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli  
cita por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS TIOXANTON-  
2-CARBOXILICOS ALQUILSULFONIL SUSTITUIDOS".

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado  
en la presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y  
dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 2 de Junio de 1.975

15 BERNARDO UNGRIA  
P.D.



20

25

30