



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	464944		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
31	NUMERO				

47	FECHA DE PUBLICIDAD:	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL:	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D;A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE CETONAS S-CICLICAS DE INTERÉS FARMACOLÓGICO".	

71	SOLICITANTE (S)
LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, S. A.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
Barcelona, calle Vizcaya, 417	

72	INVENTOR (ES)
D. Pedro PUIGDELLÍVOL LLOBET	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. Ignacio FONTI GRAU	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UNE A-4 MOD. 3106

UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

Con el nombre de alergia se entiende un estado en el cual un individuo reacciona específicamente y en forma anormal frente a la administración repetida de una sustancia que actúa como antígeno: al producirse la reacción antígeno-anticuerpo, se origina la liberación de histamina y se presentan las manifestaciones típicas de la alergia, tales como la broncoconstricción, el edema de la mucosa bronquial, la urticaria, etc. Un ejemplo típico de proceso alérgico es el asma.

El asma es una enfermedad caracterizada por ataques de disnea por broncoconstricción, edema e hipersecreción de la mucosa. El asma se puede clasificar en varios tipos, uno de los cuales el alérgico o asma extrínseco, es el nombre aplicado al tipo en el que existe una clara evidencia del desarrollo de una exagerada reacción antígeno-anticuerpo.

El tratamiento empleado para el asma, depende del estado del paciente, es decir, si el paciente recibe el tratamiento cuando está sufriendo un ataque asmático o si se trata de un tratamiento profiláctico. Durante un ataque asmático, el tratamiento con un potente broncodilatador produce generalmente una rápida disminución de la sintomatología aguda.

Para el tratamiento del ataque asmático, se han utilizado generalmente medicamentos conocidos como estimulantes de los receptores  $\beta$  -adrenérgicos.

Los receptores se pueden clasificar en dos subclases  $\beta_1$  y  $\beta_2$  según se encuentren en el músculo del

corazón o en el músculo liso de los bronquios.

Los broncodilatadores tradicionales, utilizados para el tratamiento del asma son la adrenalina y la isoprenalina. Ambos compuestos presentan graves efectos secundarios: la adrenalina tiene una actividad  $\beta$ -estimulante débil comparada con su actividad  $\alpha$ -adrenérgica, produciéndose por lo tanto una limitación en su uso. La isoprenalina es un potente  $\beta_2$ -estimulante pero no es selectivo, causando una estimulación del corazón, tan potente como la bronco-dilatación. Se ha encontrado además en la práctica que la isoprenalina posee un tiempo de acción corto, debido a su rápida absorción y metabolización en 3-O-metilisoprenalina, la cual presenta una débil actividad. Con la introducción de los  $\beta$ -agonistas selectivos tales como el salbutamol y la terbutalina, se ha logrado una relajación bronquial con muy poca estimulación cardíaca. Estas sustancias presentan unos efectos de larga duración debido a que son resistentes a los procesos de absorción, y a la acción de la catecol-O-metiltransferasa. Desafortunadamente, el uso clínico de estas drogas ha provocado una alta incidencia de temblores musculares (41% de los casos). La acción es condicionada por los  $\beta_2$ -adrenorreceptores y aparece como resultado de las disminuciones de la tensión y de un incremento en la frecuencia de fusión de las fibras musculares esqueléticas de contracción lenta.

La utilidad de los agonistas selectivos en enfermedades que comportan la obstrucción de las vías respiratorias ha tenido como resultado la introducción de muchos com-

puestos similares a los mencionados previamente, tales como rimiterol, soterenol, salmefamol, carbuterol, pirbuterol...

5 Los estimulantes de los receptores  $\beta$  son también estimulantes potentes del enzima adenilato-ciclasa y de esta manera aumentan el AMP cíclico intracelular de cuya acción resulta una reducción de la liberación de los mediadores químicos.

10 Las prostaglandinas de las series E y A también poseen propiedades broncodilatadoras y al mismo tiempo son capaces de incrementar los niveles de AMP cíclico en muchos tejidos. La administración en forma de aerosol de las prostaglandinas PGE<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub> en el hombre ha demostrado este efecto broncodilatador, pero su acción ha quedado limitada  
15 por el hecho de producir una considerable irritación de la laringe, acompañada de tos. La irritación producida puede ser suficiente para provocar un ataque asmático en pacientes susceptibles. Aunque las prostaglandinas PGE son más potentes que la isoprenalina a igualdad de dosis, la acción es  
20 más lenta y la duración menos prolongada. Este corto tiempo de acción se debe a que los pulmones poseen un potente mecanismo de absorción de prostaglandinas, de forma que puedan eliminar de la circulación sanguínea el 90% de las prostaglandinas en muy poco tiempo. Esto no implica que en  
25 el futuro se puedan encontrar prostaglandinas sintéticas análogas a las naturales pero que se absorban más lentamente y no provoquen efectos irritantes.

También la teofilina se ha utilizado durante mu-

chos años en el tratamiento profiláctico del asma. Se ha demostrado que esta sustancia es un potente inhibidor del enzima que favorece la hidrólisis del AMP cíclico.

Se han sintetizado otros inhibidores de la fosfo-  
5 diesterasa (ICI 58301, ICI 63017 y RO 1724); y han demostrado ser agentes antibroncoconstrictores. Estos compuestos presentan diferencias en la facultad de inhibir la fosfo-  
diesterasa de varios tejidos, pero aún falta por ver que  
propiedades confieren la máxima actividad antiasmática en  
10 el hombre.

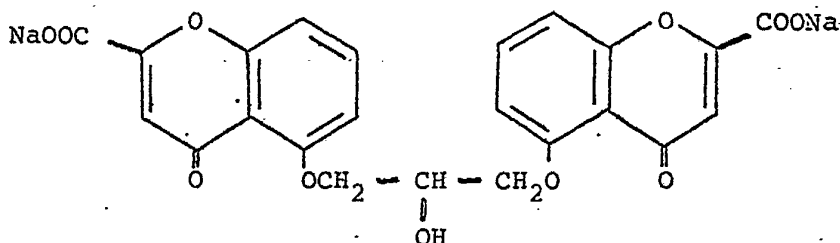
Los corticosteroides reducen la gravedad del ataque asmático, y son una de las pocas clases de medicamentos que han demostrado su actividad terapéutica en el síndrome grave del estado asmático. El factor limitante del tratamiento con corticosteroides se debe a sus efectos secundarios, particularmente a la supresión de la función normal de la cápsula suprarrenal y a la posibilidad de desarrollo de un síndrome de Cushing. Por ello se ha utilizado la administración por vía aerosol como medio de aplicación localizada sobre el órgano afectado, lo que garantiza una absorción mínima y una reducción de los efectos secundarios. En este sentido se han utilizado el dipropionato de beclometasona y el valerato de dexametasona, que han demostrado su  
20 eficacia.

25 Pero el más importante desarrollo en el tratamiento del asma en estos últimos años ha sido la introducción del cromoglicato disódico (CGDS). Aún hoy, no es totalmente conocido el mecanismo exacto de acción del CGDS, pero sí en

su mayor parte. El CGDS es aceptado como un medio eficaz para el tratamiento de muchas condiciones alérgicas, incluido el asma alérgico.

A la vista de los resultados conseguidos con el CGDS se han descubierto toda una serie de compuestos con propiedades similares.

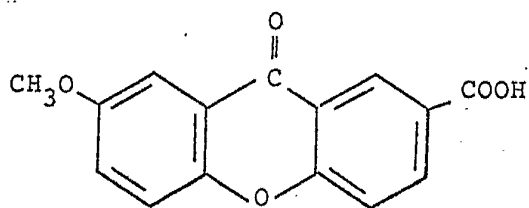
El CGDS tiene por fórmula:



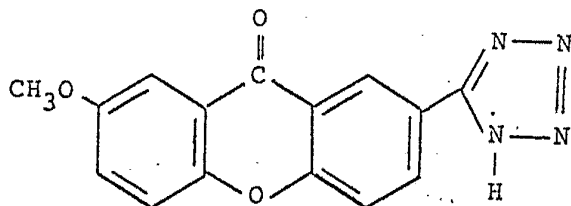
Este compuesto, que ha demostrado su actividad antialérgica, presenta la limitación de que debe administrarse por inhalación, al ser muy pobre su absorción intestinal. El hecho de ser administrado por inhalación presenta varios inconvenientes:

- 1º Es mal aceptado por el paciente en general.
- 2º Dificultad de administración en los niños.
- 3º Inexactitud de la dosificación.
- 4º Baja estabilidad del aerosol.
- 5º Encarecimiento del precio de la especialidad.

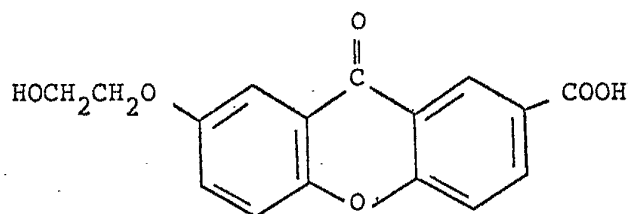
Ultimamente han sido sintetizados otros compuestos que han mostrado actividad antialérgica por vía oral siendo sus estructuras:



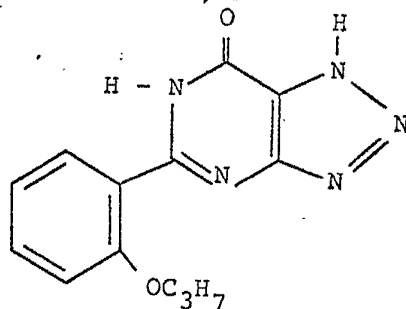
2-carboxi-7-metoxi-xanten-9-ona.



7-metoxi-2-(1H-tetrazol-5-il)xanten-9-ona.



Ácido 7-(2-hidroxi-etoxi)-9-oxoxanten-2-carboxílico.

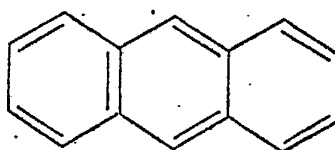


2-O-propoxifenil-8-azapurina-6-ona.

5

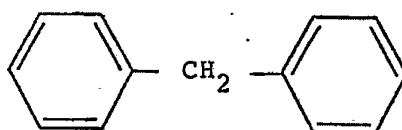
A la vista de las estructuras anteriormente señaladas era de esperar que los derivados tricíclicos que vamos a exponer tuvieran efectos similares.

En química orgánica existe un hidrocarburo tricíclico que podemos considerarlo relacionado con los compuestos motivo de esta patente:



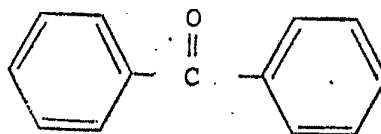
Antraceno

Otro hidrocarburo bicíclico que por su estructura podemos relacionarlo con el anterior es el difenil metano, que tiene por estructura:



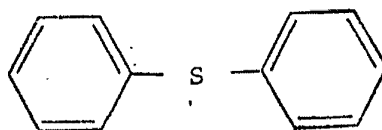
Difenil metano

La oxidación de este compuesto dará lugar a la cetona correspondiente de estructura:



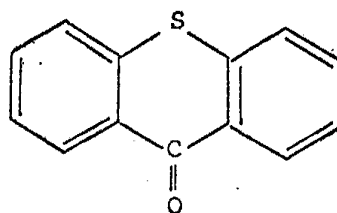
Difenil cetona

Por otra parte, podemos considerar estructuras azufradas del tipo siguiente, que también están íntimamente relacionadas con los compuestos anteriores:



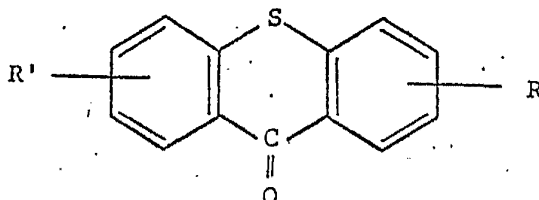
Difenil sulfuro

Teniendo en cuenta las fórmulas de los dos últimos compuestos, podemos pensar en sustancias cuya fórmula estructural sea:

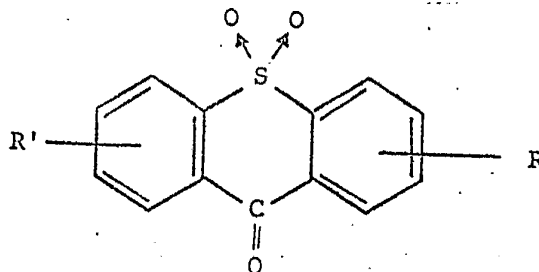


A estas estructuras corresponden los compuestos denominados tioxantonas, que son cetonas heterocíclicas que contienen un átomo de S en su molécula.

Estos productos pueden presentar diferentes sustituyentes en los anillos bencénicos:



Además, teniendo en cuenta que el átomo de S puede ser oxidado, también existen compuestos del tipo:



Donde R es un sustituyente que se encuentra en la posición 1, 2, 3 ó 4 pudiendo ser: bromo, ciano, 5-tetrazolilo, carboxilo y un éster o amida del mismo, y R' es un hidrógeno, pudiendo ser ocasionalmente: nitro, ciano, halógeno, carboxi, etc..., situados en posición 5, 6, 7 ó 8.

El interés farmacológico de los productos reivindicados en esta memoria, reside en que es aprovechable su actividad antialérgica para el tratamiento del asma extrínseco. Los efectos antialérgicos que presentan estas sustancias, se atribuyen a su capacidad de suprimir la liberación de mediadores químicos, tales como la histamina, el SRS-A u otros. Esta liberación se produce en el seno de una reacción antígeno-anticuerpo, en condiciones de hipersensibilidad.

La liberación de los mediadores es un proceso activo que requiere energía. La secuencia de hechos que transcurren hasta producirse dicha liberación, y por lo tanto la exteriorización de la reacción alérgica, es la siguiente: en un organismo contaminado con un antígeno, éste provoca la formación de los anticuerpos como resultado de la interacción del antígeno con los linfocitos B de los nodulos linfáticos, siendo máxima la biosíntesis de anticuerpos cuando los linfocitos B son asistidos por los linfocitos T. La estimulación de los linfocitos B se produce cuando los antígenos reaccionan con proteínas de la superficie de la célula; como consecuencia de esta estimulación se induce la formación de anticuerpos, que son proteínas plasmáticas conocidas como inmunoglobulinas, de las cuales hay 5

clases, siendo denominadas IgE las que intervienen en los procesos alérgicos.

El antígeno puede reaccionar con el anticuerpo de cuatro formas diferentes, pero sólo consideramos aquella en que el antígeno reacciona con el anticuerpo fijado a ciertas células, puesto que es según este proceso como se produce el asma extrínseco. Tal como se ha mencionado anteriormente estos anticuerpos son inmunoglobulinas IgE las cuales se hallan fijadas a ciertas células mediante grupos carboxilo terminales de las cadenas proteicas, quedando libres los grupos amino en el otro extremo, de forma que puedan combinarse con los antígenos.

Las células a las que se fijan los anticuerpos son los leucocitos basófilos que se hallan en los tejidos o en la circulación, y aquellas quedan así sensibilizadas. Estas células sensibilizadas pueden encontrarse en tejidos específicos, como el epitelial o el pulmonar, o pueden hallarse ampliamente distribuidos en el organismo.

Cuando el antígeno se combina con el anticuerpo fijado a una célula, se inicia un proceso por el cual se liberan sustancias activas de estas células sensibilizadas. Estas sustancias, como la histamina, el SRS-A, etc., se liberan por un proceso en el que además de necesitarse energía, se precisan la activación del propio proceso mediante un enzima y la presencia de iones  $Ca^{++}$ .

Se ha comprobado que las sustancias capaces de aumentar los niveles de AMP cíclico, reducen la cantidad de mediador liberado. Además, en experimentos con leucocitos

basófilos humanos sensibilizados, se ha demostrado que la liberación de histamina por reacción del antígeno con el anticuerpo se produce en dos estadios: primero un estadio de activación, que es independiente de los iones  $\text{Ca}^{++}$  presentes, y luego un segundo estadio que depende de los iones  $\text{Ca}^{++}$ .

Las sustancias capaces de aumentar el AMP cíclico reducen la liberación de histamina por un efecto sobre el primer estadio. Parece pues, que el estadio de activación es inhibido por el AMP cíclico, y por lo tanto, parece que el mecanismo de acción de estas sustancias es la de inhibir este estadio de activación por el aumento de AMP cíclico, impidiendo la liberación de los mediadores químicos.

Todos estos hechos farmacológicos experimentales han sido observados al efectuar ensayos con compuestos cuyas estructuras químicas son iguales o parecidas a las anteriormente descritas, encontrando que el derivado más activo de la serie estudiada es aquel que posee un núcleo de tetrazol unido a la posición 3 del anillo tricíclico de la tioxantona. Este nuevo compuesto, que ha demostrado su actividad experimentalmente, tiene la ventaja de que puede ser administrado en el hombre por vía oral.

Por este motivo, se ha desarrollado un procedimiento de obtención de estas sustancias en general y, en particular, del 3-(5-tetrazolil)-tioxantona-10,10-dióxido, que ha dado lugar a la presente patente de invención.

Los compuestos tricíclicos a los que se refiere esta patente responden a la fórmula I donde R es un susti-

tuyente que se encuentra en la posición 1, 2, 3 o 4, pudiendo ser 5-tetrazolilo, bromo, ciano, carboxilo y un éster o amida del mismo; R' es un hidrógeno pudiendo ser ocasionalmente carboxilo, nitro, ciano, halógeno, acilo, alcohol o alcoxi en posición 5, 6, 7 o 8; junto con sales de dichos compuestos. La secuencia de intermedios de reacción para la obtención de compuestos de fórmula I en los que R es un sustituyente que se encuentra en posición 3, y R' es un sustituyente que se encuentra en posición 5, 6, 7 o 8 y se trata respectivamente de los grupos citados anteriormente, es la siguiente:

A partir del compuesto de fórmula II donde R es un grupo metilo, R' es un grupo amino en posición 4 y R'' es un grupo nitro en posición 2 por una reacción de Sandmeyer, al interaccionar la sal de diazonio de dicho compuesto con un halogenuro cuproso, con preferencia bromuro cuproso se obtiene un intermedio de fórmula II donde R es metilo, R' es un grupo bromo en posición 4 y R'' es un grupo nitro en posición 2.

Mediante uno de los métodos de reducción normalmente utilizados para reducir el grupo nitro como puede ser ácido clorhídrico y estaño, se obtiene el siguiente intermedio de fórmula II siendo R metilo, R' un grupo bromo en posición 4 y R'' un grupo amino en posición 2.

La sustitución del grupo amino por un grupo mercapto se logra formando la sal de diazonio del intermedio anterior y tratándola con tioxantogenato potásico obteniéndose un compuesto de fórmula II, donde R es metilo, R' es

un grupo bromo en posición 4 y R" es un grupo mercapto en posición 2. Por una reacción de cloración en medio acético se obtiene el siguiente intermedio de fórmula II, siendo R metilo, R' un grupo bromo en posición 4 y R" un grupo clorosulfonilo en posición 2.

A partir del intermedio anterior por una reacción de Friedel-Crafts, utilizando benceno y tricloruro de aluminio, se obtiene el compuesto difenilico de fórmula III, siendo R metilo y R' bromo.

Ocasionalmente, el anillo no sustituido de este intermedio puede estarlo por un grupo carboxilo, nitro, ciano, halógeno, acilo, alcohol o alcoxi, si en la reacción correspondiente a su obtención se emplea un benceno sustituido por dichos grupos o precursores de ellos.

La oxidación del grupo metilo a carboxilo se hace siguiendo los métodos usuales, con óxido crómico o permanganato potásico lográndose el siguiente intermedio de fórmula III, siendo R un grupo carboxilo y R' un grupo bromo. Asimismo, este intermedio puede tener la fórmula IV, siendo R un grupo carboxilo, R' un grupo bromo y R" un grupo carboxilo, nitro, ciano, halógeno, acilo, alcohol o alcoxi si proviene de un intermedio con un anillo ya sustituido por dichos grupos. Por una reacción de ciclación conseguida o bien calentando a alta temperatura o bien adicionando ácido polifosfórico, oxiclорuro de fósforo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico se obtiene el intermedio de fórmula V, donde R' es un bromo y R" los grupos citados anteriormente.

Del compuesto tricíclico final se pueden derivar

una serie de productos de fórmula general V, donde R' es un sustituyente que se encuentra en posición 3, pudiendo ser bromo, ciano, 5-tetrazolilo, carboxilo y éster o amida del mismo, y R'' los grupos citados anteriormente; estos compuestos se obtienen de la siguiente manera:

A partir del compuesto bromado (R'=bromo) de fórmula V, tratándolo con cianuro cuproso se sustituye el bromo por un grupo ciano, con su posterior hidrólisis utilizando los métodos usuales, obtendremos un grupo carboxilo. A partir de este compuesto con cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo se consigue el cloruro de ácido, el cual se transforma en éster o amida al tratarlo con el alcohol o la amina correspondiente.

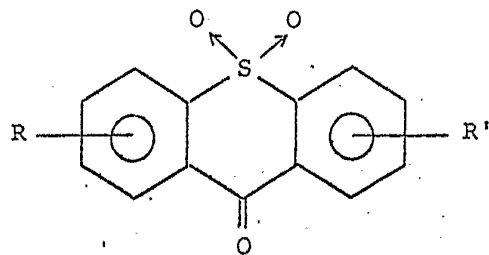
Asimismo, tratando el compuesto donde el sustituyente R es un grupo ciano y se encuentra en posición 3 con azida sódica se obtiene el 3-(5-tetrazolil)-tioxantona-10, 10-dióxido.

Para obtener los compuestos de fórmula VI, donde R' es un sustituyente en posición 2 y pudiendo ser bromo, ciano, tetrazolilo, carboxilo y ésteres o amidas del mismo, y R'' es hidrógeno, carboxilo, nitro, ciano, halógeno, acilo, alcohol o alcoxi, se sigue el mismo método sintético empleado para obtener el producto de fórmula V, pero utilizando como producto de partida la 4-bromo-2-metil-anilina.

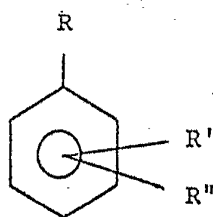
Para obtener los compuestos de fórmula VII, donde R' es un sustituyente en posición 1, pudiendo ser un grupo bromo, ciano, carboxilo, éster, amida o tetrazolilo y R'' es un sustituyente en posición 5, 6, 7 o 8, pudiendo ser hidró-

geno, carboxilo, nitro, ciano, halógeno, acilo, alcohol o alcoxi se puede emplear un método idéntico al anterior, en el que el producto de partida es la 2-metil-3-nitro anilina o seguir un nuevo método sintético empleando como producto de partida el 2,6-dibromotolueno y siendo la secuencia la siguiente: el producto de partida se obtiene desaminando la 3,5-dibromo-4-metilanilina por el método de Adams y Johnson. El intermedio de fórmula VIII, siendo R' bromo y R metilo, se obtiene siguiendo el método de Lecher para la obtención de sulfuro de difenilo utilizando para ello un reactivo de Grignard del 2,6-dibromotolueno. Oxidando el átomo de azufre presente con cualquier reactivo normalmente utilizado, como es agua oxigenada, se obtiene el intermedio de fórmula IX, siendo R metilo y R' bromo. Una nueva oxidación con permanganato potásico o cualquier otro oxidante como óxido crómico, transforma el grupo metilo en carboxilo y con posterior ciclación por calentamiento o con ácido sulfúrico, polifosfórico, clorhídrico u oxiclорuro de fósforo se obtiene el compuesto tricíclico de fórmula X, donde R' es bromo y está en posición 1.

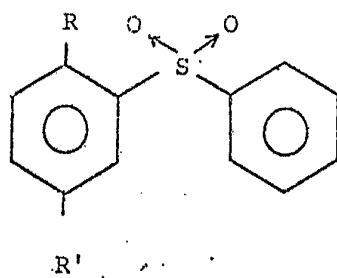
Asimismo, igual que se ha indicado anteriormente a partir de este compuesto se pueden obtener otros derivados en los que R' son grupos funcionales, tales como ciano, tetrazolilo, carboxilo y amidas o ésteres del mismo.



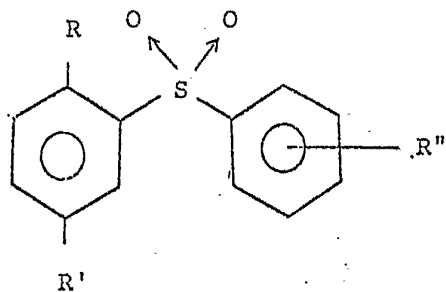
I



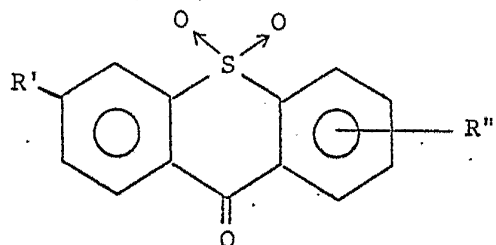
II



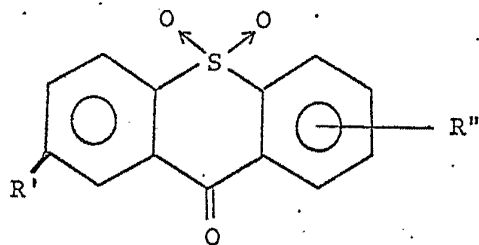
III



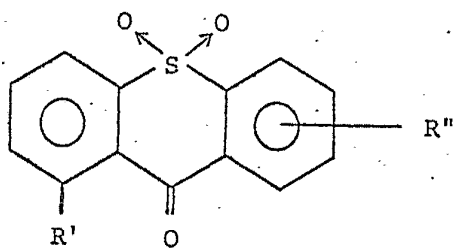
IV



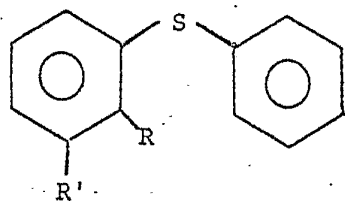
V



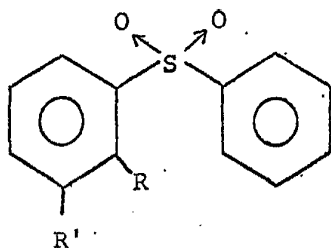
VI



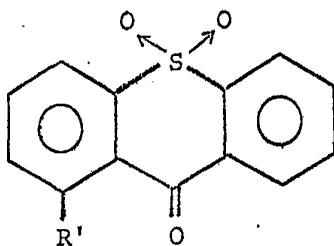
VII



VIII



IX



X

A continuación se describen algunos ejemplos ilustrativos:

Preparación de 3-(5-tetrazolil)-tioxantona-10,10-dióxido

A.- 4-bromo-2-nitrotolueno

5                    Se adicionan 100 g (0,657 moles) de 4-amino-2-nitrotolueno disueltos en 380 ml de ácido bromhídrico, a una solución de 49,8 g (0,72 moles) de nitrito sódico. Se mantiene la temperatura inferior a los 5°C durante toda la adición y finalizada ésta, la mezcla de reacción

10                   se mantiene en agitación durante 45 minutos.

                    Se prepara una solución de bromuro cúproso en agua, disolviendo 118,5 g (0,475 moles) de sulfato cúprico en agua, posteriormente 90 g (0,875 moles) de bromuro sódico, 26,8 g (0,67 moles) de hidróxido sódico y

15                   finalmente 40,7 g (0,214 moles) de tiosulfato sódico.

Sobre esta solución caliente se adiciona la sal de diazonio y la mezcla de reacción se calienta durante 3 horas. Posteriormente, se deja en reposo a temperatura ambiente y el producto se extrae con éter, se seca con sulfato de magnesio y se evapora el exceso de éter, obteniéndose un aceite de color oscuro, el cual después de añadirle 100 ml de NaOH 2N se destila por arrastre de vapor, obteniéndose el 4-bromo-2-nitrotolueno de p.f. 44°C.

10 B.- 4-bromo-2-aminotolueno

se funden 41,3 g (0,191 moles) de 4-bromo-2-nitrotolueno con 41,3 g (0,347 moles) de estaño. Se adicionan en pequeñas porciones 165,2 ml (2,065 moles) de ácido clorhídrico concentrado, produciéndose una reacción exotérmica.

15

A continuación se refluje la mezcla de reacción durante 3 horas. Una vez fría la mezcla de reacción se le adiciona una solución de 124,7 g (3,117 moles) de hidróxido sódico disueltos en 300 ml de agua, y el producto se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua y se seca con sulfato magnésico anhidro y tras evaporar el éter, se obtiene 4-bromo-2-aminotolueno, con p.f. 102,5°C y espectro infrarrojo característico.

20

C.- 4-bromo-2-tiotolueno

Se adiciona una solución acuosa de 6,49 g (0,099 moles) de nitrito sódico a una solución de 17,5 g (0,094 moles) de 4-bromo-2-aminotolueno en 18,8 ml (0,235 moles) de ácido clorhídrico. Se mantiene la temperatura

25

inferior a los 5°C durante toda la adición y finalizada ésta, la mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 10 minutos.

5 Esta solución fría de sal de diazonio se adiciona lentamente a una solución caliente de 17 g (0,106 moles) de xantogenato potásico en 30 ml de agua, obteniéndose un aceite que es extraído con éter y lavado con solución acuosa de hidróxido sódico. Después de ser diluido con 200 ml de etanol, se le adiciona 21,1 g (0,376 moles) de hidróxido potásico y se refluje durante 8 horas. 10 Finalizado éste, se evapora el etanol y el residuo se diluye con agua, se acidifica con 100 ml de ácido sulfúrico 6N, se le añade una punta de espátula de cinc y se destila por arrastre de vapor.

15 La fracción conseguida se extrae con éter y después de la evaporación del mismo, se obtiene el 4-bromo-2-tiotolueno, aceite de color amarillo, que tiene espectro infrarrojo característico.

D.- 5-bromo-2-metilbencenosulfonil cloruro

20 Se disuelven 0,5 g (0,002 moles) de 4-bromo-2-tiotolueno en 10 ml de ácido acético y se satura dicha solución con cloro, generado por adición de 40 ml de ácido clorhídrico sobre 6,46 g (0,040 moles) de permanganato potásico. Evaporando el ácido acético se obtiene el 25 5-bromo-2-metilbencenosulfonil cloruro de IR característico.

E.- 5-bromo-2-metildifenil sulfona

Se disuelven 2,6 g (0,01 moles) de 2-clorosulfo-

nil-4-bromotolueno en 16 ml de benceno. A esta solución se le adicionan lentamente 4 g de tricloruro de aluminio, produciéndose mucha efervescencia. Se calienta seguidamente, hasta ebullición, y se continúa el reflujo hasta que el desprendimiento de ácido clorhídrico ha cesado. Se vierte la solución sobre una mezcla de agua-hielo y ácido clorhídrico, obteniéndose un precipitado con aspecto de goma. Se lava con agua y ácido clorhídrico, se disuelve con etanol y tras evaporar dicho etanol precipita la 5-bromo-2-metildifenilsulfona en estado sólido. El espectro infrarrojo es característico y el punto de fusión es 120-121°C.

F.- 5-bromo-2-carboxidifenilsulfona

Se disuelven 5 g (0,016 moles) de 5-bromo-2-metildifenilsulfona en la menor cantidad de ácido acético caliente.

A esta solución caliente se le adicionan 8 g (0,08 moles) de óxido crómico disuelto en ácido acético, en porciones de 10 ml. Durante la adición la temperatura se regula de forma que la mezcla de reacción permanezca en ligera ebullición. A continuación la mezcla se refluye durante 2 horas y el producto precipita al ser evaporado el exceso de ácido acético.

El ácido obtenido se purifica convirtiéndolo en su sal sódica mediante ebullición con carbonato sódico y reprecipitando de nuevo el ácido con ácido clorhídrico. Se recristaliza con benceno, obteniéndose la 5-bromo-2-carboxidifenilsulfona, con punto de fusión de 199-200,5°C y espectro infrarrojo característico.

G.- 3-bromotioxantona-10,10-dióxido

Se calienta a  $150^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas una mezcla formada por 19 g (0,05 moles) de 5-bromo-2-carboxidifenilsulfona y 230 ml de ácido sulfúrico. Se mantiene en agitación constante y finalizado el tiempo de calefacción se vierte la mezcla de reacción sobre agua fría y el precipitado obtenido se separa por filtración y se lava con agua.

El espectro IR del 3-bromo-tioxantona-10,10-dióxido obtenido es característico.

H.- Preparación de 3-ciano-tioxantona-10,10-dióxido

Se adicionan 0,55 g (0,006 moles) de cianuro cuproso a 1,455 g (0,004 moles) de 3-bromo-tioxantona-10,10-dióxido disueltos en dimetilformamida. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 5 horas a temperatura ambiente, transcurridas las cuales se inicia un reflujo de 5 horas, y finalmente se deja enfriar a temperatura ambiente.

A continuación se prepara una solución formada por 2 g (0,01 moles) de tricloruro de hierro, 5 ml de agua y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, la cual se calienta conjuntamente con la anterior durante 30 minutos, finalizados los cuales se obtiene el 3-ciano-tioxantona-10,10-dióxido que se separa por filtración.

El sólido se lava con agua y se recrystaliza con una mezcla de cloroformo y etanol, tras lo cual presenta un punto de fusión de  $281-284^{\circ}\text{C}$  y un espectro infrarrojo característico.

I.- 3-(5-tetrazolil)-tioxantona-10,10-dióxido

Se disuelven 13 g (0,054 moles) de 3-ciano-tio-  
xantona-10,10-dióxido, 4,3 g (0,06 moles) de azida só-  
dica y 4,4 g (0,03 moles) de tricloruro de aluminio en  
5 105 ml de dimetilformamida fría. La mezcla de reacción  
se refluje durante 4 horas, terminadas las cuales y des-  
pués de haber dejado enfriar la solución, se adicionan  
lentamente 30 ml de ClH 15%. Se calienta de nuevo y se  
deja la solución 16 horas en reposo, precipitando la 3-  
10 -(5-tetrazolil)-tioxantona-10,10-dióxido que se purifi-  
ca disolviéndola con hidróxido sódico, precipitando con  
ácido clorhídrico y recristalizando con dimetilformami-  
da. El producto final presenta un punto de fusión de  
259-262°C y un espectro infrarrojo característico.

15 Preparación de 1-(5-tetrazolil)-tioxantona-10,10-dióxido

A.- 3-bromo-2-metildifenilsulfona

Se prepara un reactivo de Grignard con 23,2 g  
(0,093 moles) de 2,6-dibromotolueno y 2,25 g (0,093 mo-  
les) de magnesio.

20 Se le adiciona una solución etérea de 13,4 g  
(0,093 moles) de cloruro de bencenosulfonilo. Así se  
logra la preparación del sulfuro de difenilo. El 3-bro-  
mo-2-metildifenilsulfuro, obtenido evaporando la capa  
etérea se disuelve con ácido acético y se oxida con pe-  
25 róxido de hidrógeno al 30%.

La 3-bromo-2-metildifenilsulfona que se obtiene  
se recristaliza con etanol y el punto de fusión es de  
101-103°C. El espectro infrarrojo es característico.

B.- 3-bromo-2-carboxidifenilsulfona

Se refluje durante 9 horas una mezcla formada por 4 g de 3-bromo-2-metildifenilsulfona, 5 g de permanganato potásico, una lentaja de hidróxido sódico y 100 ml de agua. El exceso de permanganato potásico se destruye con etanol.

Se filtra el dióxido de manganeso formado y el filtrado se acidifica, separándose la 3-bromo-2-carboxidifenilsulfona que se recristaliza con una mezcla de etanol-agua. El punto de fusión es de 243-245°C y el espectro infrarrojo es característico.

C.- 1-bromo-tioxantona-10,10-dióxido

Se calienta a 100°C durante 1 hora y media, una mezcla formada por 10 g (0,05 moles) de 3-bromo-2-carboxidifenilsulfona y 175 ml de ácido sulfúrico, se mantiene en agitación constante y finalizado el tiempo de calefacción se vierte la mezcla de reacción sobre agua fría, el precipitado obtenido se separa por filtración y se lava con agua.

El producto, 1-bromo-tioxantona-10,10-dióxido, presenta un espectro infrarrojo y un punto de fusión característico.

D.- 1-ciano-tioxantona-10,10-dióxido

Se disuelven 1,45 g (0,004 moles) de 1-bromo-tioxantona-10,10-dióxido en dimetilformamida. A esta solución se le adicionan 0,55 g (0,006 moles) de cianuro cuproso, la mezcla de reacción se tiene en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente, transcurridas las

cuales, se inicia un reflujo de 7 horas y finalmente se deja enfriar a temperatura ambiente.

5 A continuación se prepara una solución formada por 2 g (0,01 moles) de tricloruro de hierro, 5 ml de agua y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, dicha solución junto con la preparada anteriormente, se calientan a 55°C durante 30 minutos, finalizados los cuales se obtiene el 1-ciano-tioxantona-10,10-dióxido que se separa por filtración. El producto final se lava con agua, se  
10 recristaliza con una mezcla de cloroformo-etanol y presenta un espectro infrarrojo y un punto de fusión característico.

E.- 1-(5-tetrazolil)-tioxantona-10,10-dióxido

15 Se prepara una solución disolviendo 13 g (0,054 moles) de 1-ciano-tioxantona-10,10-dióxido, 4,3 g (0,06 moles) de azida sódica y 4,4 g (0,03 moles) de tricloruro de aluminio en 105 ml de dimetilformamida fría.

20 Esta mezcla se refluye durante 5 horas, se deja enfriar la solución y se le adicionan lentamente 30 ml de ácido clorhídrico al 15%. Se calienta de nuevo y se deja la solución en reposo durante 10 horas, precipitando la 1-(5-tetrazolil)-tioxantona-10,10-dióxido que se purifica disolviéndola con hidróxido sódico, precipitando con ácido clorhídrico y recristalizando con  
25 dimetilformamida.

El producto obtenido, la 1-(5-tetrazolil)-tioxantona-10,10-dióxido presenta un espectro infrarrojo y un

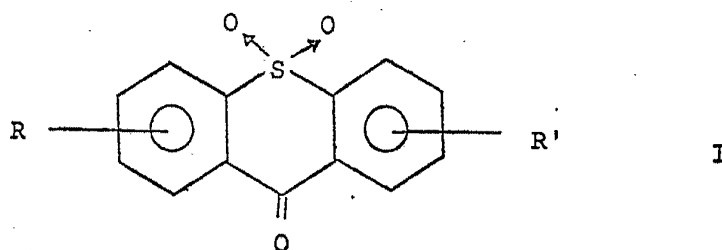
punto de fusión característico.

El invento dentro de su especificidad puede ser desarrollado en otras formas de realización que difieren en mínimos detalles de los indicados a título de ejemplo, a los cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá pues realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello incluido en el espíritu de las reivindicaciones.

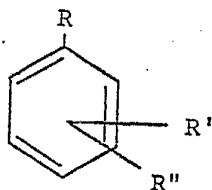
- . -

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, que responden a la fórmula general:

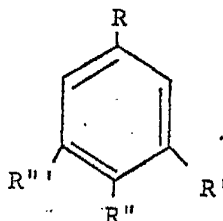


en donde R es un sustituyente que se encuentra en la posición 1, 2, 3 o 4, pudiendo ser 5-tetrazolilo, bromo, ciano, carboxilo y un éster o amida del mismo; R' es un hidrógeno, pudiendo ser ocasionalmente carboxilo, nitro, ciano, halógeno, acilo, alcohol o alcoxi en posición 5, 6, 7 o 8; junto con sales de dichos compuestos y cuando R' es un grupo carboxilo, ésteres y amidas de dichos compuestos, que se caracteriza por el hecho de que dichos compuestos tricíclicos son obtenidos a través de una serie de sucesivas reacciones, que se inician por la modificación adecuada de los sustituyentes del anillo bencénico de los compuestos de forma estructural:



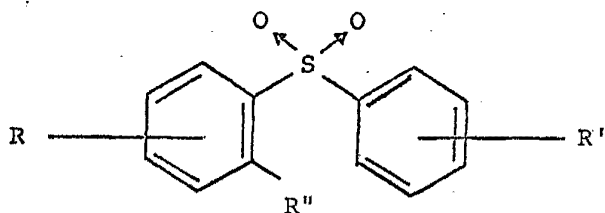
16

donde R es un grupo metilo, R' es inicialmente un grupo amino que se sustituye posteriormente por un átomo de bromo, y R'' es sucesivamente un grupo nitro, amino, mercapto y cloro sulfonilo; o de los compuestos de fórmula estructural:



II'

donde R' y R'2 representan dos átomos de bromo, R'' es un grupo metilo y R es inicialmente un grupo amino que por desaminación se transforma en un átomo de hidrógeno; la posterior reacción de los compuestos de fórmula I' donde R es un grupo metilo, R' es un átomo de bromo y R'' un grupo cloro sulfonilo con bencenos sustituidos o no, dan lugar a compuestos cuya fórmula estructural es:

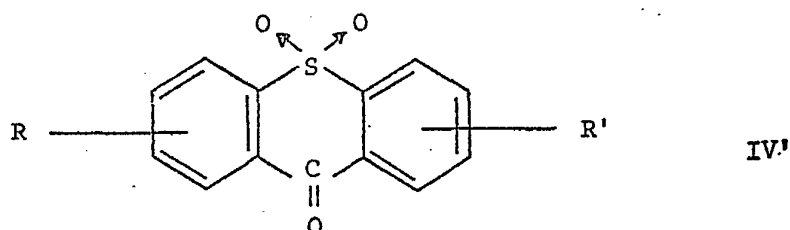


III'

donde R es bromo, R' es cualquiera de los grupos especificados en la fórmula I y R'' es inicialmente un grupo metilo, el cual es posteriormente oxidado a grupo carboxilo; los compuestos de fórmula III' son también obtenidos por medio de la reacción del reactivo de Grignard del compuesto de fórmula II', con los cloruros de benceno sulfenilo correspondientes, con posterior oxidación del átomo de azufre y

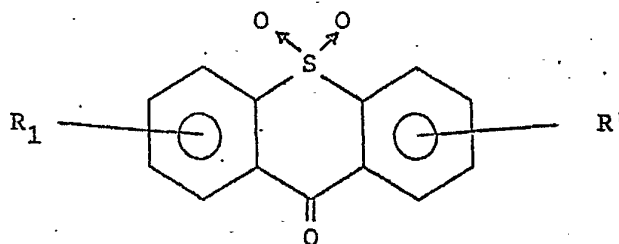
40

transformación del grupo metilo en carboxilo; la ciclación de los compuestos de fórmula III' da lugar a los compuestos de fórmula general:



donde R' es cualquiera de los grupos especificados en la  
 5 fórmula I y R es inicialmente un átomo de bromo, siendo posteriormente sustituido por un grupo ciano; dicho grupo ciano puede evolucionar a grupo carboxilo al sufrir una reacción de hidrólisis, o formar un anillo de tetrazol al reaccionar con el reactivo adecuado; tanto en el caso en que R  
 10 sea un grupo carboxilo como en el que sea un anillo de tetrazol es posible la formación de sales farmacéuticamente aceptables.

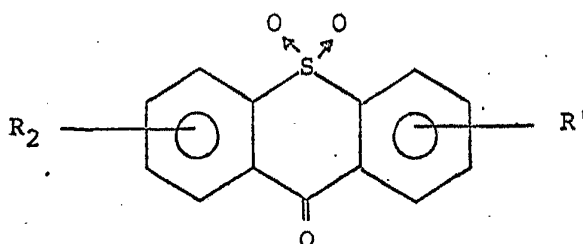
2. Procedimiento para la obtención de cetonas  
 s-cíclicas de interés farmacológico, según la reivindicación  
 15 anterior, que se caracteriza porque cuando R en la fórmula general I es un grupo tetrazolilo éste se obtiene al hacer reaccionar la azida sódica, en presencia de tricloruro de aluminio, y en el seno de dimetilformamida, con un compuesto de fórmula:



200

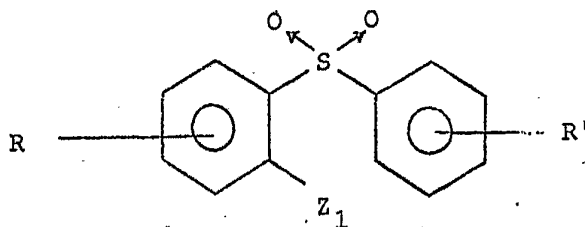
en donde  $R^1$  es un grupo como se ha definido anteriormente en esta memoria y  $R_1$  es un precursor del grupo tetrazolilo, como puede ser un grupo nitrilo en posición 1, 2, 3, o 4.

3. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según la reivindicación 1, que se caracteriza porque cuando R en la fórmula general I es un grupo ciano, éste se obtiene al hacer reaccionar con cianuro cuproso en el seno de dimetilformamida un compuesto de fórmula:



10 en donde  $R^1$  tiene el mismo significado definido anteriormente y  $R_2$  es un precursor del grupo ciano como puede ser un grupo bromo en posición 1, 2, 3 o 4.

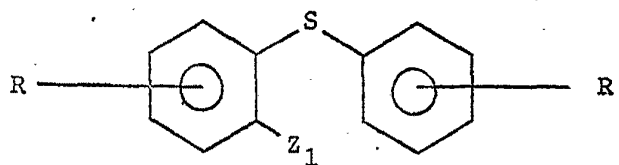
4. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza porque la ciclación se realiza mediante la acción del ácido sulfúrico, polifosfórico, clorhídrico u oxiclорuro de fósforo, sobre un compuesto de fórmula:



*Handwritten signature or mark.*

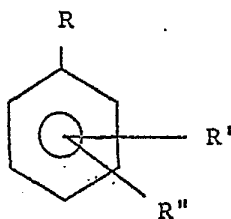
en donde R, R' tienen cada uno de ellos el mismo significado que en la fórmula I y Z<sub>1</sub> es un grupo carboxilo o un derivado del mismo.

5. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según las reivindicaciones 1 a 4, que se caracteriza porque la oxidación se realiza mediante la acción de un agente oxidante apropiado como óxido crómico o permanganato potásico, sobre un compuesto de fórmula:



- 10 donde R, R' tienen cada uno de ellos el mismo significado que en la fórmula I y Z<sub>1</sub> es un grupo metilo.

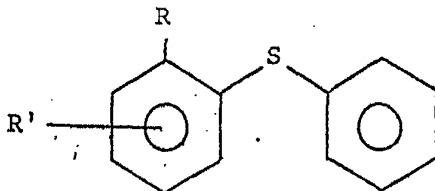
6. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según las reivindicaciones 1 a 5, que se caracteriza porque la alcoholación se realiza mediante una reacción de Friedel-Crafts de un benceno sustituido o no, y tricloruro de aluminio con un compuesto de fórmula:



donde R es metilo, R' es un grupo bromo en posición 4, 5 o 6 y R'' es un grupo clorosulfonilo en posición 2.

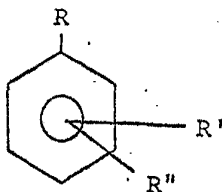
20

7. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según las reivindicaciones 1 a 6, que se caracteriza porque la oxidación del compuesto de fórmula:



5 donde R es metilo y R' es un grupo bromo en posición 2, se realiza mediante la acción de agua oxigenada.

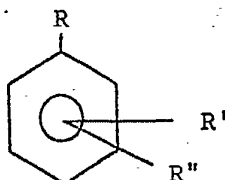
8. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según las reivindicaciones 1 a 7, que se caracteriza porque la cloración se realiza por la acción del gas cloro en medio acético sobre un compuesto de fórmula:



donde R es un grupo metilo, R' es un grupo bromo en posición 4, 5 o 6 y R'' es un grupo mercapto en posición 2.

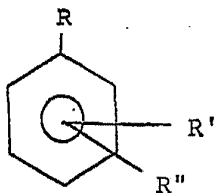
9. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según las reivindicaciones 1 a 9, que se caracteriza porque se diazotiza y se trata con tioxantogenato potásico un compuesto de fórmula:

46



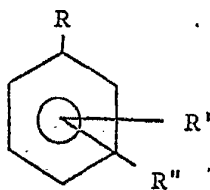
donde R es metilo, R' es un grupo bromo en posición 4, 5 o 6 y R'' es un grupo amino en posición 2.

10. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según las reivindicaciones 1 a 9, que se caracteriza porque se reduce mediante la acción de estaño y ácido clorhídrico un compuesto de fórmula:



donde R es metilo, R' es un grupo bromo en posición 4, 5 o 6 y R'' es un grupo nitro en posición 2.

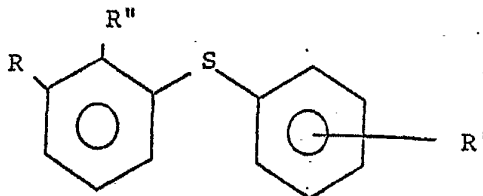
- 10 11. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según las reivindicaciones 1 a 10, que se caracteriza porque se realiza una reacción de Sandmeyer del producto de fórmula:



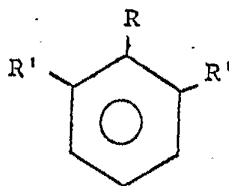
24

donde R es metilo, R' es un grupo amino en posición 4, 5 o 6 y R'' es un grupo nitro en posición 2.

12. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según las reivindicaciones 1 a 11, que se caracteriza porque el compuesto difenílico de fórmula:



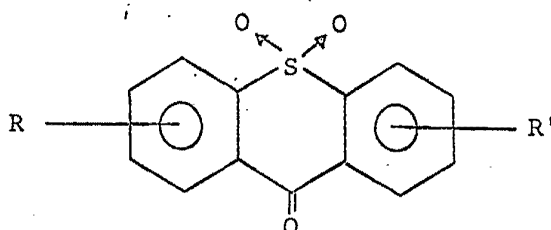
donde R' es cualquiera de los grupos especificados en la fórmula I de la 1ª reivindicación, R'' es metilo y R es bromo, se obtiene según el método de Lecher a partir del compuesto:



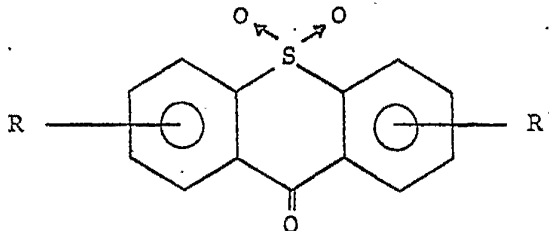
donde R es metilo y R' es bromo.

13. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según las reivindicaciones 1 a 12, que se caracteriza porque cuando R en la fórmula general I es un grupo carboxilo, este se obtiene por hidrólisis de un compuesto cuya fórmula es:

20

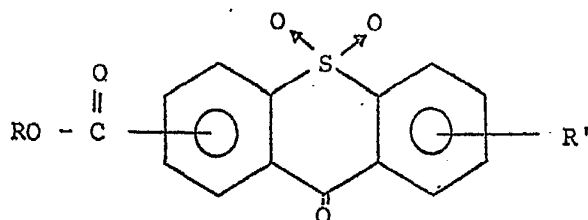


donde R es un grupo ciano en posición 1, 2, 3 o 4 y R' es un hidrógeno, pudiendo ser ocasionalmente carboxilo, nitro, ciano, halógeno, acilo, alcohol o alcoxi en posición 5, 6, 7 o 8 o bien se obtiene por oxidación mediante la acción de 5 óxido crómico o permanganato potásico sobre un compuesto de fórmula:



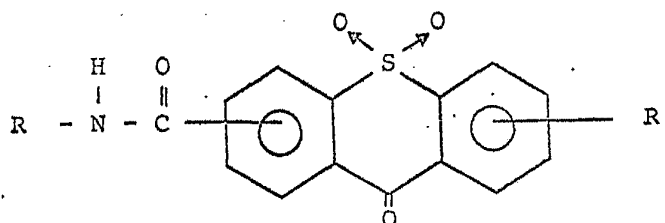
donde R' tiene el mismo significado anterior y R es un grupo metilo en posición 1, 2, 3 o 4.

14. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto tricíclico de fórmula general I, donde R es un grupo carboxilo y R' cualquiera de los grupos antes mencionados, puede formar 10 esteres via cloruro de ácido de fórmula estructural:



5 donde R es un grupo metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, terbutilo, isobutilo, n-butilo, y R' es un átomo de hidrógeno o bien un sustituyente que se encuentra en la posición 5, 6, 7 o 8 y se selecciona entre los grupos carboxilo, nitro, ciano, halógeno, acilo, alcohol o alcoxi.

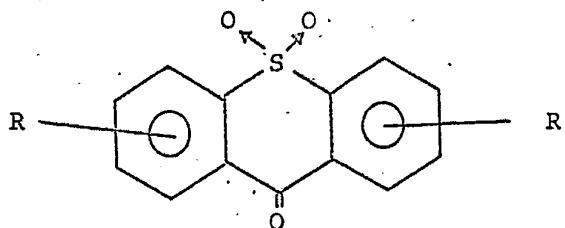
15 15. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto tricíclico de fórmula general I donde R es un grupo carboxilo y R' cualquiera de los grupos antes mencionados, puede formar amidas via cloruro de ácido de fórmula estructural:



15 donde R es un grupo fenilo, orto, meta o para carboxifenilo, orto, meta o para metoxifenilo, orto meta o para alquilfenilo, orto, meta o para halogenofenilo y R' es un átomo de hidrógeno o bien un sustituyente que se encuentra en posición 5, 6, 7 o 8 y se selecciona entre los grupos carboxilo, nitro, ciano, halógeno, acilo, alcohol o alcoxi.

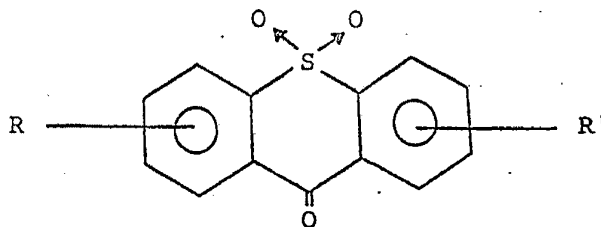
*Handwritten signature or mark.*

16. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según la reivindicación 1, que se caracteriza porque los compuestos tricíclicos que tienen por fórmula:



5 donde R' tiene el mismo significado anteriormente citado y R es un grupo carboxilo en posición 1, 2, 3 o 4 que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de sodio, potasio, magnesio, calcio, trietanolamina, dietilaminoetilamina, piperidina, piridina, piperazina y morfolina.

10 17. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico, según la reivindicación 1, que se caracteriza porque los compuestos tricíclicos que tienen por fórmula:



15 donde R' tiene el mismo significado anteriormente citado y R es un grupo tetrazolilo en posición 1, 2, 3 o 4 que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de sodio y potasio.

Es

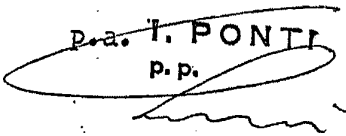
18. Procedimiento para la obtención de cetonas s-cíclicas de interés farmacológico.

La presente memoria descriptiva consta de treinta y nueve hojas foliadas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Barcelona, 10 de diciembre de 1977

LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, S.A.

P.a. I. PONTI  
P. p.



de