



356526

Case 4-2660⁺ B

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

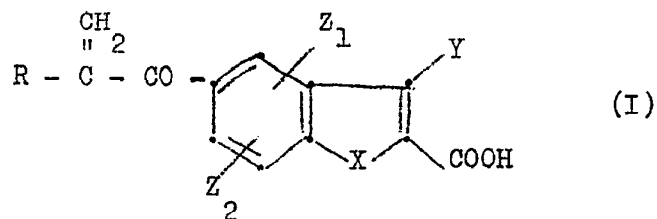
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS
CARBOXILICOS HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza
J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un proce-
dimiento para la preparación de nuevos ácidos carboxíli-
cos heterocíclicos.

- Los ácidos carboxílicos heterocíclicos de
5. la fórmula general I,



10.



en la que

- R significa un grupo alquílico inferior,
- X significa oxígeno, azufre, el grupo imino o el grupo metilimino,
- 5. Y significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35 o el grupo metílico y
- Z_1 así como Z_2 significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquílico o alcoxi inferior,

- 10. así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas no se conocían hasta el presente.

Como ahora se ha hallado, los nuevos compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Muestran acción diurética y salurética. Estas propiedades caracteri-

- 15. zan a estos compuestos como apropiados para tratamiento de transtornos, que son ocasionados por segregación defectuosa de electrolitos, en especial de cloruro de sodio. Tales transtornos son causa de edemas e hipertonias. Estos compuestos, por ejemplo el ácido 4-cloro-5-(2-metilen-butiril)-indol-2-carboxílico, el ácido 6-metoxi-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico y el ácido 6-metil-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico pueden elevar considerablemente en los perros y en los conejos, en una dosificación de 10 mg/kg p.o., la diuresis, así como la eliminación de iones de sodio y de
- 20. iones de cloro.
- 25.

En los ácidos carboxílicos heterocíclicos de

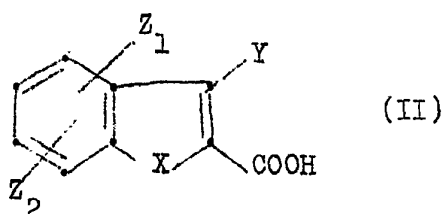


= 3 =

la fórmula general I ocupan Z_1 la posición 4 ó 6 y Z_2 la posición 6 ó 7. R, Z_1 y Z_2 significan como grupos alquílicos inferiores, por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico o tercibutílico y Z_1 así como Z_2 como grupos alcoxi inferiores, por ejemplo el grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o butoxi secundario.

5. Para la preparación de compuestos de la fórmula general I según el procedimiento de acuerdo con la invención, se hace reaccionar según Friedel-Crafts, un compuesto de la fórmula general II,

10.



15. en la que

X, Y, Z_1 y Z_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

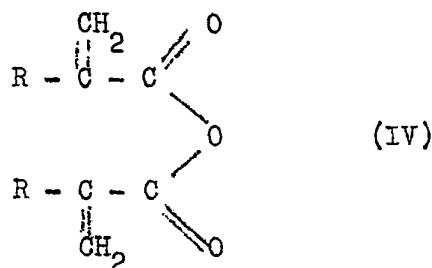
20. con un haluro de ácido carboxílico de la fórmula general III





o con un anhídrido de ácido carboxílico de la fórmula general (IV)

5.



en la que

10.

R tiene la significación indicada bajo la fórmula I y

Q significa un halógeno,

y en caso deseado se transforma el producto reaccional con una base inorgánica u orgánica en una sal.

15.

En calidad de halógeno, Q es de preferencia cloro o bromo. Catalizadores apropiados para la reacción según Friedel-Crafts son por ejemplo, en especial cloruro de aluminio y cloruro de estaño-(IV), además cloruro de cinc, ácido sulfúrico concentrado, ácido fosfórico, ácido poli-

20.

fosfórico o ácido pirofosfórico. Los ácidos citados se utilizan ventajosamente, cuando el agente de acilación



es un anhídrido de ácido carboxílico. La reacción se realiza ventajosamente en un disolvente. En calidad de disolvente puede utilizarse por ejemplo, hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos, como heptano o ciclohexano, hidrocarburos nitrados, como nitrometano, nitrociclohexano o nitrobenzeno o hidrocarburos halogenados, como tetracloruro de carbono, cloruro etilénico, cloruro metilénico, o-diclorobenceno y además sulfuro de carbono.

- Como materias de partida de la fórmula general II son apropiados por ejemplo, compuestos, en los que los radicales Y, Z₁ y Z₂ coinciden con los grupos que se enumeran a continuación en la fórmula I. Tales compuestos se describen en la literatura, por ejemplo el ácido benzofuran-2-carboxílico [véase R. Fittig et al., Ann. Chem. 216, 162 (1883)], el ácido benzotiofen-2-carboxílico [véase P. Friedländer et al., Chem. Ber. 45, 2087 (1912)], el ácido indol-2-carboxílico [véase W. Madelung, Chem. Ber. 45, 3521 (1912)], el ácido 4-cloro-indol-2-carboxílico (véase H.N. Rydon et al., J. Chem. Soc. 1955, 3499), el ácido 1-metil-indol-2-carboxílico [véase E. Fischer et al., Chem. Ber. 16, 2245 (1883)], el ácido 6-metil-benzofuran-2-carboxílico [véase K. von Auwers, Ann. Chem. 408, 255 (1915)] y el ácido 4,6-dimetil-benzofuran-2-carboxílico (véase F.M. Dean et al., J. Chem. Soc. 1953, 1250). Otros compuestos de este tipo se pueden preparar análogamente.



- Las nuevas materias activas o las sales de los mismos tolerables farmacéuticamente se administran de preferencia en forma peroral. Para la formación de sal pueden utilizarse bases inorgánicas u orgánicas, como por ejemplo
5. hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos o bicarbonatos, trietanolamina o colina. Las dosis diarias se encuentran entre 50 y 1.000 mg para pacientes adultos. Formas unitarias apropiadas de dosis, como grageas, tabletas, contienen de preferencia de 25 a 500 mg de una materia activa
 10. según la invención, es decir de 20 a 80% de un compuesto de la fórmula general I. Para su preparación se combine la materia activa por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvos de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles para formar tabletas o núcleos de gragea. Estas últimas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar
 15. concentradas, que por ejemplo pueden todavía contener goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia
 20. activa diferentes.
 - 25.



Las recetas siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas y grageas:

- a) 1000 gramos de ácido 4-cloro-5-(2-metilen-butiril)-indol-2-carboxílico se mezcla con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución acuosa de 8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60 gramos de almidón de patata, 60 gramos de talco, 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido silícico coloidal y la mezcla se prensa para formar 10000 tabletas de 200 mg de peso cada una y 100 mg de contenido de materia activa, que pueden estar provistas en caso deseado con ranuras de partición para afinar la dosificación.
- 5.
- 10.
- b) A partir de 1000 gramos de ácido 5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico, 379 gramos de lactosa y la solución acuosa de 6 gramos de gelatina se prepara un granulado, que tras el secado se mezcla con 10 gramos de anhídrido silícico coloidal, 40 gramos de talco, 60 gramos de almidón de patata y 5 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10000 núcleos de gragea. Estas se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 533,5 gramos de sacarosa cristalizada, 20 gramos de goma laca, 75 gramos de goma arábica, 250 gramos de talco, 20 gramos de anhídrido silícico coloidal y 1,5 gramos de colorante y se secan. Las grageas obtenidas pesan 240 mg cada una y contienen 100 mg de materia activa cada una.
- 15.
- 20.
- 25.



= 8 =

Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, sin embargo no representan en ninguna forma la única forma de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1

8 gramos de ácido 4-cloro-indol-2-carboxílico (véase H.N. Rydon y otros, J. Chem.Soc. 1955, 3499) se suspenden en 40 cc de nitrobenzeno, se enfría a 0° y se adiciona en forma de porciones 20 gramos de cloruro de aluminio pulverizado, de forma que la temperatura no rebase los 10°. La suspensión se enfría a 0° y se adiciona de una vez 8 gramos de cloruro 2-metilen-butirílico. Luego la mezcla se calienta en el término de 20 minutos a 25°, se agita durante 45 minutos a esta temperatura y se vierte 200 gramos de hielo así como 30 cc de ácido clorhídrico concentrado. La suspensión clorhídrica se extrae dos veces con 100 cc de éter cada vez. El extracto de éter se lava con agua y se extrae dos veces con 50 cc de solución de bicarbonato sódico concentrado cada vez. La solución de bicarbonato sódico se acidula a un pH de 2-3 con ácido clorhídrico concentrado y el producto bruto precipitado se extrae con éter, La solución de éter se seca sobre sulfato magnésico, se concentra y el residuo se purifica en gel silíceo mediante cromatografía de elución (ben-



ceno-éter-ácido acético glacial 900:80:20). El ácido 4-cloro-5-(2-metilen-butiril)-indol-2-carboxílico obtenido funde a 191-192°.

EJEMPLO 2

5. Análogamente al ejemplo 2a) se obtiene a partir del ácido 4-metil-indol-2-carboxílico [véase R. Andrisano y otros, CA 52, 6313^e (1958); Gazz. chim.ital. 87, 949 (1957)] con cloruro 2-metilen-butírilico en presencia de cloruro de aluminio en nitrobenzono, el ácido 4-metil-5-(2-metilen-
10. -butiril)-indol-2-carboxílico de punto de fusión 194-195° (en benzono).

EJEMPLO 3

- a) Análogamente al Ejemplo 2a) se obtiene a partir de ácido 1,4-dimetil-indol-2-carboxílico y cloruro 2-metilen-
15. butirílico en presencia de cloruro de aluminio en nitrobenzono, el ácido 1,4-dimetil-5-(2-metilen-butiril)-indol-2-carboxílico de punto de fusión 180-181° (en éster etílico del ácido acético-benzono).



El material de partida, el ácido 1,4-dimetil-indol-2-carboxílico, se prepara como sigue:

- b) Se agita 35 gramos de carbonato potásico, suspendidos en 100 cc de acetona, a temperatura de reflujo.
5. En esta suspensión se adiciona a gotas en el término de 20 minutos una solución de 17,5 gramos de ácido 4-metil-indol-2-carboxílico [véase R.Andrisano y otros. Gazz. chim. ital: 87, 949 (1957)] y 25 cc de sulfato dimetílico en 150 cc de acetona. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 14
 10. horas, se enfría, el precipitado se filtra y se lava con acetona. El filtrado se concentra en vacío, El residuo, el éster metílico del ácido 1,4-dimetil-indol-2-carboxílico bruto, se hierve a reflujo durante 30 minutos con 120 cc de lejía de sosa 2-n y 60 cc de etanol. A continuación la solución
 15. se enfría, se regula el pH a 2, se filtra el ácido carboxílico bruto, precipitado, se lava con agua y se seca en vacío a 60°. Tras recrystalizar en éster etílico del ácido acético-dioxano se obtiene el ácido 1,4-dimetil-indol-2-carboxílico de punto de fusión 236-237°.
 20. En forma análoga a estos Ejemplos se obtienen los compuestos siguientes:
 4. El ácido 5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 128-129°.
 5. El ácido 3,4-dicloro-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 210-211°.
 - 25.



6. El ácido 1-metil-3,4-dicloro-5-(2-metilen-butiril)-indol-2-carboxílico de punto de fusión 163-164°.
7. El ácido 4-metil-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 159-160°.
5. 8. El ácido 4-metil-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 141-142°.
9. El ácido 4,6-dimetil-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 208-210°.
10. El ácido 4-cloro-5-(2-metilen-propionil)-benzotiofen-2-carboxílico de punto de fusión 239-241°.
10. 11. El ácido 6-metil-5-(2-metilen-propionil)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 185-186°.
12. El ácido 6-metil-5-(2-metilen-valeroil)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 160-162°.
15. 13. El ácido 6-metil-5-(2-metilen-3-metilbutiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 153-154°.
14. El ácido 5-metoxi-5-(2-metilen-propionil)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 169-170°.
15. El ácido 6-metoxi-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 153-156°.
- 20.



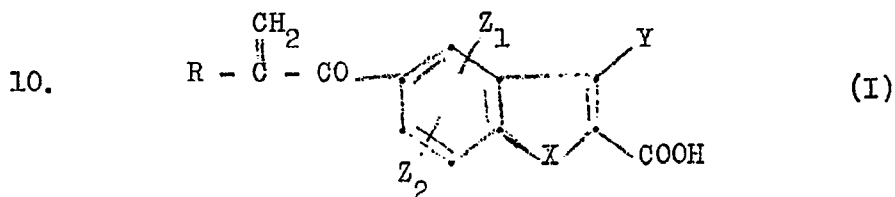
16. El ácido 6-etoxi-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 143-144°.
17. El ácido 6-etil-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 121-122°.
5. 18. El ácido 6-cloro-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 188-189°.
19. El ácido 4-cloro-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 156-158°.
20. El ácido 3,6-dimetil-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 153-154°.
- 10.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de las demandas de patentes Suizas nº 10764/67 del 28-7-67 y nº 13637/67 del 29-9-67

5. 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos carboxílicos heterocíclicos de la fórmula general I,

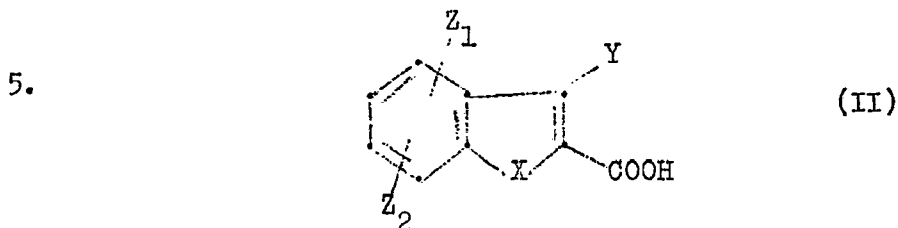


en la que

15. R significa un grupo alquílico inferior,
X significa oxígeno, azufre, el grupo imino o el grupo metilimino,
Y significa hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35 o el grupo metílico y
Z₁ así como Z₂ significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquílico o alcoxi inferior,
- 20.



y sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizado porque se hace reaccionar según Friedel-Crafts, un compuesto de la fórmula general II,



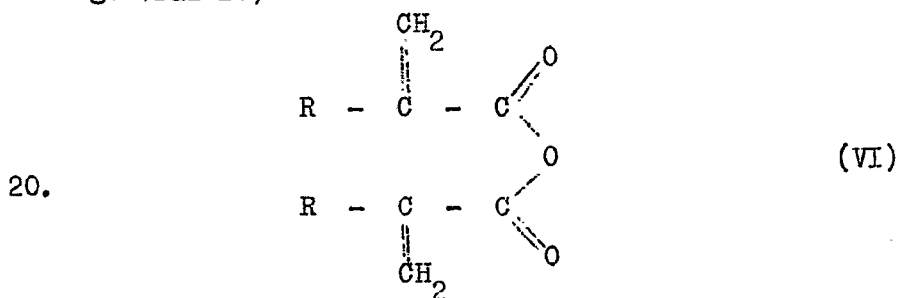
en la que

14. X, Y, Z₁ y Z₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

con un haluro de ácido carboxílico de la fórmula general III,



15. o con un anhídrido de ácido carboxílico de la fórmula general IV,



en las que

R tiene la significación indicada bajo la fórmula I y

25.

Q significa un halógeno,

y en caso deseado el producto reaccional se transforma en

= 15 =



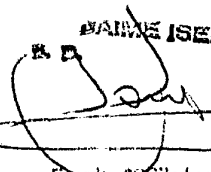
una sal con una base inorgánica u orgánica.

2.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos carboxílicos heterocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente
5. memoria descriptiva que consta de 15 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 26 de Julio de 1.968

p. a.

MAIRIA ISEDA
R. D.

Firmado por MAIRIA ISEDA