



356,527

Case 4-2660⁺ c

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

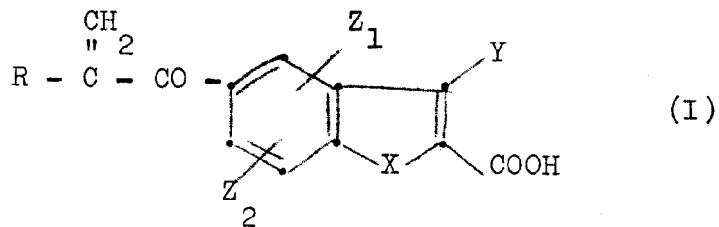
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS CARBOXILICOS HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos carboxílicos heterocíclicos.

Los ácidos carboxílicos heterocíclicos de la fórmula general I,





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 caracterizan 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 hipertónicas. 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 iones de cloro.
15.
20.
25.

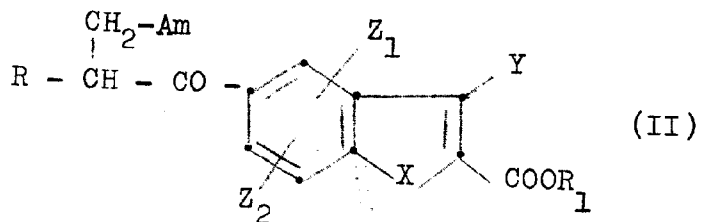
En los ácidos carboxílicos heterocíclicos de



- 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.

- Según el procedimiento de acuerdo con la invención, se preparan los compuestos de la fórmula general I, al desdoblar simultáneamente de un compuesto de la fórmula general II

15.



20.

en la que

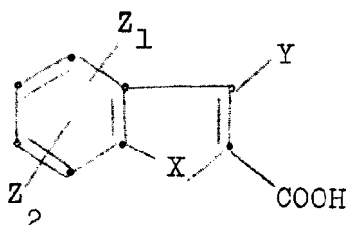
R_1 significa un grupo alquílico inferior o el grupo bencílico y



R, X, Y, Z₁ y Z₂ tienen la significación indicada
bajo la fórmula general I, y

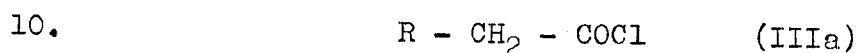
Am significa el radical de una base orgánica
secundaria,

5. el grupo de éster y el grupo amino secundario u en caso deseado se transforma el producto reaccional obtenido con una base inorgánica u orgánica en una sal. Este desdoblamiento se puede efectuar por ejemplo mediante breve ebullición en solución acuosoalcanólica en presencia de
10. una base inorgánica, como por ejemplo, un hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo.
Se alcanzan los compuestos de la fórmula general II necesarios como materias de partida para este procedimiento, por ejemplo al esterificar un ácido carboxílico que corresponde a la fórmula general II, en forma de por si conocida bajo condiciones suaves,
15. con un alcanol inferior o con alcohol bencílico. Asimismo se puede preparar al partir de un éster alquílico inferior o del éster bencílico, un compuesto de la fórmula general III,
- 20.



(III)

5. en la que
X, Y, Z₁ y Z₂ tienen la significación indicada
bajo la fórmula I,
y éste se condensa según Friedels-Crafts con un compuesto
de la fórmula general IIIa



en la que

R tiene la significación arriba indicada.

El éster de 5-alcanoilo así obtenido se transforma
luego con ayuda de paraformaldehído y una amina secundaria

15. en el derivado de Mannich correspondiente, que corresponde
a la fórmula general II.



- 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 hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, carbinatos 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 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 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 activa diferentes.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 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.
- 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.



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

a) Se funde 7,2 gramos de éster metílico del ácido 3,6-dimetil-5-butiril-benzofuran-2-carboxílico, 3,3 gramos de clorhidrato de dimetilamina y la totalidad se agita durante 2 horas a 140°. La masa fundida con ello obtenida consta del clorhidrato del éster metílico del ácido 3,6-dimetil-5-(2-dimetilamino-metil-butiril)-benzofuran-2-carboxílico bruto que se hierve a reflujo durante 10 minutos con una solución de 80 cc de lejía de sosa 1-n y 80 cc de etanol, luego se deslie con 300 cc de agua helada y se acidula a un pH de 3 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado separado se filtra por succión y tras secado en vacío purifica mediante cromatografía sobre gel silíceo. El ácido 3,6-dimetil-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico recristalizado en benceno-heptano, funde a 152-154°.

b) El éster metílico del ácido 3,6-dimetil-5-butiril-benzofuran-2-carboxílico utilizado como material de partida se prepara como sigue:



- 10,4 gramos de ácido 3,6-dimetil-5-butiril-benzofuran-2-carboxílico se introduce en forma de porciones durante 30 minutos en una suspensión hirviente de 7 gramos de carbonato potásico en 80 cc de acetona. Simultáneamente se adiciona a gotas sobre un embudo decantador una solución de 5 cc de sulfato dimetílico en 30 cc de acetona a la mezcla reaccional. Tras la adición, la mezcla se agita a reflujo todavía durante 3 horas, luego se deja enfriar, el precipitado se filtra por succión y se lava con acetona, el filtrado y el líquido de lavado se evaporan reunidos y el residuo recristaliza en tetracloruro de carbono-heptano. El éster metílico del ácido 3,6-dimetil-5-butiril-benzofuran-2-carboxílico obtenido funde a 101-105°.
- c) El ácido 3,6-dimetil-5-butiril-benzofuran-2-carboxílico se obtiene análogamente al ejemplo 8b) a partir de ácido 3,6-dimetil-benzofuran-2-carboxílico (véase Fries y Finkewirth, Chem. Ann. 362 (1908) 50) con cloruro del ácido butírico y cloruro de aluminio en nitrobenzono. El compuesto funde a 185-187° (en benzono-acetato de etilo).
- En forma análoga a este Ejemplo se preparan los compuestos siguientes:
2. El ácido 5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 128-129°.
3. El ácido 4-cloro-(2-metilen-butiril)-indol-2-carboxílico de punto de fusión 191-192°.



4. El ácido 3,4-dicloro-5-(2-metilen-butiril)-indol-2-carboxílico de punto de fusión 210-211º.
5. El ácido 1-metil-3,4-dicloro-5-(2-metilen-butiril)-indol-2-carboxílico de punto de fusión 163-164º.
5. 6. El ácido 4-metil-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 159-160º.
7. El ácido 4-metil-5-(2-metilen-butiril)-indol-2-carboxílico de punto de fusión 194-195º.
8. El ácido 1,4-dimetil-5-(2-metilen-butiril)-indol-2-carboxílico de punto de fusión 180-181º.
10. 9. El ácido 6-metil-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 141-142º.
10. 10. El ácido 4,6-dimetil-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 208-210º.
15. 11. El ácido 4-cloro-5-(2-metilen-butiril)-benzotiofen-2-carboxílico de punto de fusión 239-241º.
12. El ácido 6-metil-5-(2-metilen-propionil)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 185-186º.
13. El ácido 6-metil-5-(2-metilen-valeroil)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 160-162º.
- 20.



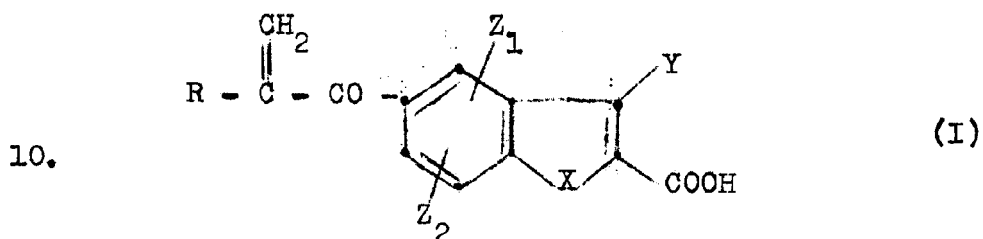
14. El ácido 6-metil-5-(2-metilen-3-metilbutiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 153-154°.
15. El ácido 6-metoxi-5-(2-metilen-propionil)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 169-170°.
5. 16. El ácido 6-metoxi-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 153-154°.
17. El ácido 6-etoxi-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 143-144°.
18. El ácido 6-etil-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 121-122°.
10. 19. El ácido 6-cloro-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 188-189°.
20. El ácido 4-cloro-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 156-158 °.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

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

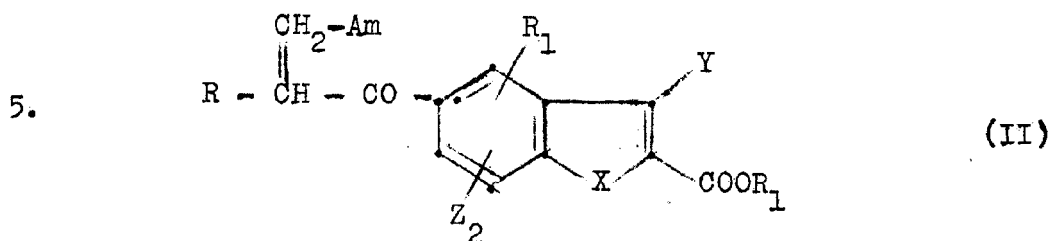


en la que

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



y sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



en la que

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

R₁ significa un grupo alquílico inferior o el grupo bencílico,

15. desdobra mediante saponificación, simultáneamente, el grupo amino secundario y el grupo de éster, y en caso deseado el producto reaccional así obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

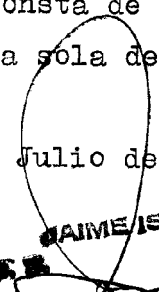
20. 2.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos carboxílicos heterocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 13 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

25. Madrid, a 26 de Julio de 1.968

p. a.

mpc.


JAIME ISERN
Firmado: JOSE RODRIGUEZ