



367837

Case 4-2835+

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION - C	
CLASE C-07	R-61
SUBCLASE D	R

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 J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

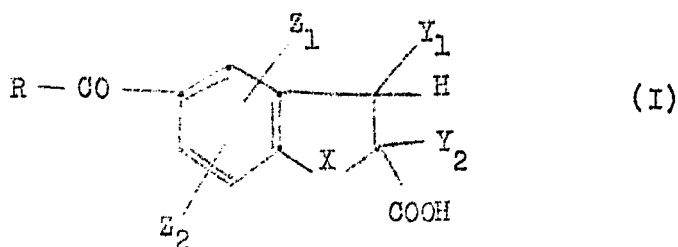
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos ácidos carboxílicos heterocíclicos, a un procedimiento para prepararlos, a medicamentos que contienen los nuevos compuestos y a su empleo.

5. Los ácidos carboxílicos heterocíclicos de la fórmula general I



367837



en la que

5. R significa un grupo alquílico con 2 a 7 átomos de carbono,
X significa oxígeno o azufre,
Y₁ significa hidrógeno, el grupo metílico o el grupo metoxílico,
10. Y₂ significa hidrógeno o el grupo metílico y
Z₁ y Z₂ significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35 o grupos alquílicos o alcoxicos con 2 átomos de carbono a lo sumo cada uno, así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, no se habían dado a conocer antes.
- 15.

20. Según se ha descubierto ahora, los nuevos compuestos tienen, con alto índice terapéutico, valiosas propiedades farmacológicas. Manifiestan en particular acción antitusiva y diurética. La actividad antitusiva se puede demostrar con las pruebas corrientes (véase R. Domenjoz, Arch. exptl, Pathol, Pharmacol. 215, 19-24, 1952).

Un compuesto de la fórmula general I, la sal sódica



367037

5. del ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, administrado al gato por vía endovenosa, inhibe intensamente y hasta por completo, durante una hora, el estímulo tusivo desencadenado por excitación eléctrica del nervio laríngeo superior.

10. La acción diurética y la salurética pueden demostrarse con las pruebas corrientes (véase E.G. Stenger y col. *Schweiz. med. Wochenschr.* 89, 1126, 1959). Estas propiedades caracterizan a los nuevos compuestos como aptos para el tratamiento de los trastornos ocasionados por la excreción defectuosa de electrólitos, en particular de cloruro sódico. Estos trastornos son causa de ademas e hipertonías.

15. Por ejemplo, el ácido 5-butiril-2,3-dihidro-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico, administrado al perro en dosis de 5 mg/kg per os, produce un aumento de la excreción de iones de sodio e iones de cloro hasta 0,02-0,04 miliequivalentes/minuto por kg de peso corporal y de la cantidad de urea hasta 0,1-0,2 cc/minuto por kg de peso corporal, mientras que la excreción de iones de potasio sólo aumenta hasta 0,004-0,008 miliequivalentes/minuto por kg de peso corporal.
- 20.

25. En los ácidos carboxílicos heterocíclicos de la fórmula I, Z_1 asume la posición 4 ó 5 y Z_2 asume la posición 6 ó 7. R es, por ejemplo, el grupo etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario, butí-

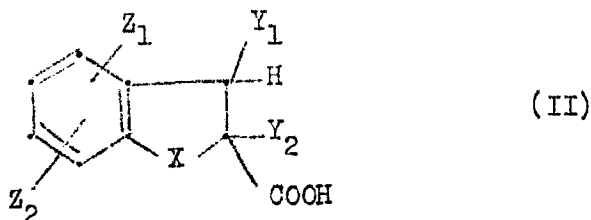


- 4 367837

5. lico terciario, bencílico, isobencílico, 1-metilbutílico, 1-etilpropílico, 1,1-dimetilpropílico, hexílico, isohexílico, heptílico, isohéptílico o 1,1-dietilpropílico. Z_1 y Z_2 significan, en calidad de grupos alquílicos, el grupo metílico o el etílico; y en calidad de grupos alcoxílicos, el grupo metoxílico o el etoxílico.

Para la preparación según este invento de los compuestos de la fórmula general I, se hace reaccionar según Friedel-Crafts un compuesto de la fórmula general II

10.



en la que

15. X, Y_1, Y_2, Z_1 y Z_2 tienen el mismo significado que en la fórmula I,

con un haluro de ácido carboxílico de la fórmula general III

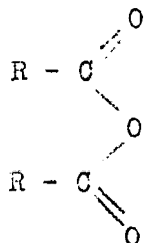


20. o con un anhídrido de ácido carboxílico de la fórmula general IV



- 5 -

367837



(IV)

donde

R tiene el mismo significado que en la fórmula I y

5. Q significa un halógeno,

y, si se quiere, se convierte el producto de la reacción en una sal con una base inorgánica u orgánica.

10. En calidad de halógeno, Q es preferentemente cloro o bromo. Catalizadores apropiados para la reacción de Friedel-Crafts son, por ejemplo: en particular, el cloruro de aluminio y el cloruro de estaño tetravalente, pero además el cloruro de zinc, el ácido sulfúrico concentrado, el ácido fosfórico, el ácido polifosfórico o el ácido pirofosfórico. Dichos ácidos se emplean con preferencia cuando

15. el agente acilante es un anhídrido de ácido carboxílico. La reacción se lleva a cabo de preferencia en un disolvente. En calidad de disolventes pueden utilizarse, por ejemplo, los hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos (como el heptano o el ciclohexano), los hidrocarburos nitrados (como el nitrometano, el nitrociclohexano o el nitrobenceno) o los

20. hidrocarburos halogenados (como el tetracloruro de carbono, el cloruro de etileno, el cloruro de metileno y el o-dicloro-



367837

robenceno), lo mismo que el sulfuro de carbono.

- En calidad de materias de partida de la fórmula general II, son aptos, por ejemplo, los compuestos en los que X significa oxígeno y cuyos radicales Y_1 , Y_2 , Z_1 y Z_2 concuerdan con los grupos que se han enumerado a continuación de la fórmula I. De este tipo de compuestos se conocen, por ejemplo, el ácido 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (véase R. Fittig y G. Ebert, Ann. Chem. 216 116, 1883) y el ácido 2,3-dihidro-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico (véase W. Will y P. Beck, Chem. Ber. 19, 1783, 1886). Otros compuestos de esta serie pueden prepararse como sigue, partiendo, por ejemplo, de 2-alil-fenoles sustituidos:

- Se oxidan con ácido peracético los 2-alil-fenoles sustituidos, convirtiéndolos en 2-(2,3-epoxi-propil)-fenoles, y se transponen éstos por calentamiento a los respectivos 2,3-dihidro-2-hidroximetilbenzofuranos, los cuales se convierten por oxidación con permanganato potásico en los ácidos 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílicos correspondientes. Por ejemplo, por este procedimiento, partiendo de 2-alil-5-clorofenol y pasando por los productos intermedios 2-(2,3-epoxipropil)-5-clorofenol y 2,3-dihidro-2-hidroximetil-6-clorobenzofurano, se hace el ácido 2,3-dihidro-6-clorobenzofuran-2-carboxílico. Además, pueden obtenerse también compuestos de la fórmula II si se reducen



367837

- (por ejemplo, con amalgama sódica) ácidos benzofuran-2-carboxílicos, eventualmente substituídos, a los respectivos ácidos 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílicos. Por ejemplo, partiendo del ácido 2-metil-benzofuran-2-carboxílico (véase K. von Auwers, Ann. Chem. 408, 255, 1955) se prepara por este procedimiento el ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico. Las materias de partida de la fórmula general II con un átomo de azufre en calidad de X pueden prepararse de manera análoga por reducción con amalgama sódica
5. de ácidos benzo/b/tiofen-2-carboxílicos correspondientemente substituídos. De los ácidos benzo/b/tiofen-2-carboxílicos que para ello se necesitan son conocidos algunos, como por ejemplo el ácido 6-metil-benzo/b/tiofen-2-carboxílico (véase Y. Matsuki, T. Kanda, Nippon Kagaku Zasshi 86, 99-102, 1965), y otros son preparados de manera análoga a la de los conocidos, por ejemplo mediante carboxilación de benzo/b/tiofenos correspondientemente substituídos. Por lo demás, se obtienen ácidos benzo/b/tiofen-2-carboxílicos substituídos, por condensación de aldehidos o-halobenzoicos correspondientemente substituídos según la definición de Z_1 y Z_2 , para convertirlos en 5-(o-halobenciliden)-rodaninas correspondientemente substituídas, ebullición de estas últimas con lejía de sosa cáustica y, si es preciso, calentamiento consecutivo con metilato sódico en dietilenglicol
10. a unos 150°-160° C (véase M.D. Castle, R.G. Plevy e Y.C. Tatlow, J. Chem. Soc. 1968, 1225-1227).
- 15.
- 20.
- 25.



.. 8 ..

367837

Los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales se administran por vía peroral, rectal o parenteral. Para la formación de sales pueden emplearse bases inorgánicas u orgánicas, como, por ejemplo, hidróxidos,

5. carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino o alcalinotérrico, trietanolamina o colina. Las dosis diarias de bases libre o de sales farmacéuticamente aceptables de ellas oscilan entre 1 y 20 mg/kg per os para los animales de sangre caliente. Las formas apropiadas de dosificación unitaria, como grageas, cápsulas, pastillas, supositorios o
10. ampollas, contienen de preferencia 25 a 250 mg de una materia activa de este invento o de una sal respectiva farmacéuticamente aceptable.

- Las formas de dosificación unitaria para uso peroral contienen como materia activa, preferentemente, entre
15. 20 % y 80 % de un compuesto de la fórmula general I o de una sal respectiva farmacéuticamente aceptable. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo, con materias de vehículo sólidas y pulverulentas, como lactosa, sacarosa, sorbita y manita; almidones, como el almidón de patata, el almidón de maíz o la amilopectina; polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados celulósicos o gelatina, eventualmente con adición de deslizantes, como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles, para formar pastillas o núcleos de grageas. Estos
 20. últimos se recubren, por ejemplo, con soluciones concen-
 - 25.



367837

- tradas de azúcar, las cuales pueden contener todavía, por ejemplo, goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio; o bien con una laca disuelta en disolventes orgánicos de fácil volatilidad o mezclas de disolventes. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes, por ejemplo, para caracterizar dosis distintas de materia activa. Como otras formas de dosificación unitaria para la vía oral son aptas las cápsulas encajables de gelatina, lo mismo que las cápsulas blandas, cerradas, de gelatina y un ablandador (como la glicerina).
5. Las primeras contienen la materia activa preferentemente en forma de granulado y en mezcla con deslizantes (como talco o estearato de magnesio) y eventualmente estabilizadores (como metabisulfito sódico o ácido ascórbico). En las cápsulas blandas, la materia activa está de preferencia disuelta o suspendida en líquidos idóneos, como polietilenglicoles líquidos, aunque pueden añadirse asimismo estabilizadores.
- 10.
- 15.

- Para el tratamiento de la tos entran además en cuenta, por ejemplo, las pastillas para chupar, lo mismo que formas de aplicación oral no dosificadas individualmente, como por ejemplo los jarabes y las gotas para la tos que se preparan con los coadyuvantes usuales.
- 20.

- En calidad de formas de dosificación unitaria para uso rectal entran en cuenta, por ejemplo, los supositorios que constan de una combinación de un compuesto de la fórmula general I, o una sal respectiva apropiada, con un soporte
- 25.



367837

graso neutro, o también las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.

- Las ampollas para la administración parenteral
5. (particularmente intramuscular) y también endovenosa contienen preferentemente una sal soluble en agua de un compuesto de la fórmula general I, como materia activa, de preferencia en concentración de 0,5 a 5 % y eventualmente junto con agentes estabilizadores apropiados y substancias amoriguadoras apropiadas, en solución acuosa.
- 10.

Las formulaciones que siguen explican con más detalle la preparación de formas de aplicación según este invento:

- a)
15. Se mezclan 1000 g de ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico con 550 g de lactosa y 212 g de almidón de patata, se humedece la mezcla con una solución acuosa de 8 g de gelatina y se la granula pasándola por un tamiz. Después de secar, se mezclan 60 g de almidón de patata, 60 g de talco, 10 g de estearato de magnesio y 5 g de dióxido de silicio coloidal y se comprime la
20. mezcla en 10 000 pastillas de 200 mg de peso cada una y 100 mg de contenido de materia activa, que si se quiere pueden proveerse de entallas de fraccionamiento para ajuste más fino de la dosificación.
25. En calidad de materia activa puede emplearse tam-



367837

bién la misma cantidad de ácido 5-butiril-2,3-dihidro-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico.

- b) A partir de 1000 g de ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, 379 g de lactosa y la
5. solución acuosa de 6 g de gelatina, se prepara un granulado que, después de secarlo, se mezcla con 10 g de dióxido de silicio coloidal, 40 g de talco, 60 g de almidón de patata y 5 g de estearato de magnesio y se comprime en 10 000 núcleos de grageas. A continuación se recubren éstos con un jarabe
10. concentrado de 533,5 g de sacarosa cristalizada, 20 g de goma laca, 75 g de goma arábiga, 250 g de talco, 20 g de dióxido de silicio coloidal y 1,5 g de colorante y se secan. Las grageas resultantes pesan 240 mg cada una y contienen cada una 100 mg de materia activa.
15. c) Para preparar 1000 cápsulas de 100 mg de sustancia activa cada una, se mezclan 100 g de ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico con 9,5 g de talco y 0,5 g de estearato de magnesio, se pasa la mezcla por un tamiz (por ejemplo, el tamiz IV según Ph. Helv. V) y se en-
20. vasa uniformemente en cápsulas del tamaño 0.

En calidad de materia activa puede emplearse también la misma cantidad de ácido 5-butiril-2,3-dihidro-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico.

- d) Para preparar un jarabe para la tos con 0,5 % de ma-



367837

- teria activa, se disuelven en 3 litros de agua destilada 1,5 litros de glicerina, 42 g de éster butílico de ácido p-hidroxibenzoico, 18 g de éster propílico de ácido p-hidroxibenzoico y, con ligero calentamiento, 50 g de ácido
5. 2,3-dihidro-5-butiril-6-metilbenzofuran-2-carboxílico, se añaden 4 litros de solución de sorbita al 70 %, 1000 g de sacarosa cristalizada, 350 g de glucosa y una materia aromática (por ejemplo, 250 g de "Orange Peel Soluble Fluid" de Eli Lilly and Co., Indianápolis; o 5 g de esencia natural de limón y 5 g de esencia "Halb und Halb", ambas de la firma Haarmann und Reimer, de Holzminden, Alemania), se filtra la solución resultante y se completa el filtrado hasta 10 litros con agua destilada.
- 10.
- e) Para preparar gotas para la tos con 2,5 % de materia activa, se disuelven 250 g de ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico y 30 g de ciclamato sódico en una mezcla de 4 litros de etanol (al 95 %) y 1 litro de propilenglicol. Por otra parte, se mezclan 3,5 litros de solución de sorbita al 70 % con 1 litro de
15. agua y se agrega la mezcla a la solución anterior de materia activa. Luego se añade una materia aromática (por ejemplo, 5 g de "Hustenbonbon-Aroma" o 30 g de esencia de toronja, ambas de la firma Haarmann und Reimer, de Holzminden, Alemania) se mezcla todo bien, se filtra y se completa hasta 10 litros con agua destilada.
- 20.
25. f) Se prepara una masa supositorios a partir de 2,5 g



367837

de ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metilbenzofuran-2-carboxílico y 167,5 g de Adeps solidus y se forman con ella por colada 100 supositorios de 25 mg de materia activa cada uno.

5. g) Se disuelven 200 mg de ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico en 4 cc de solución acuosa 0,1-n de hidrocarbonato sódico, se calienta la solución, se la completa hasta 10 cc y se la esteriliza.

10. En calidad de materia activa puede emplearse también la misma cantidad de ácido 5-butiril-2,3-dihidro-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico.

15. Los ejemplos que siguen explican la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I, pero no deben limitar en ningún aspecto la extensión del invento. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



367837

Ejemplo 1

- a) Se deslíen con 135 cc de nitrobencono 25,2 g de ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico y, en el curso de 30 minutos, agitando y refrigerando, se trata la suspensión con 69,5 g de cloruro de aluminio, por porciones y de modo que la temperatura no sobrepase los 10°. A la misma temperatura, se instilan en el curso de 30 minutos 22,3 g de cloruro de butirilo. Luego se prosigue la agitación de la mezcla reaccional en baño de hielo, por 5 horas, se la deja reposar a la temperatura ambiente por 16 horas, se la calienta a 40° por una hora todavía y se la vierte en 400,0 g de hielo. Se añaden a la suspensión resultante 50 cc de ácido clorhídrico concentrado y, cuando el complejo de cloruro de aluminio se ha descompuesto, se extrae tres veces la mezcla reaccional con 150 cc de éter cada vez. Se saca el extracto etéreo sobre sulfato sódico y se le concentra por evaporación. Se suspende el residuo en hexano, se le centrifuga, se le vuelve a separar del hexano y se le recristaliza en benceno. El ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico obtenido funde a 140-141°.

El compuesto de partida de a) se prepara así:

- b) Se disuelven en 500 cc de una solución acuosa saturada de hidrocarbonato sódico 35,0 g de ácido 6-metil-benzofuran-2-carboxílico (véase K. von Auwers, Ann. Chem.



367837

- 408, 255, 1915) y se enfría la solución hasta 5° en baño de hielo. Se añaden 500,0 g de amalgama sódica al 5 %, se aparta del baño de hielo la mezcla reaccional al cabo de 2 horas y se la deja reposar a 20° por 24 horas. A continuación se separa la solución del mercurio, se la filtra y se ajusta el filtrado a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. Se separa por filtración el precipitado sedimentado, se le lava con 300 cc de agua y se le seca. El ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico resultante funde a 157° y, después de recristalización en metanol/agua, a 158°.
- 5.
- 10.

Ejemplo 2

- a) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila el ácido 2,3-dihidro-7-cloro-benzofuran-2-carboxílico con cloruro de sulfinilo en nitrobenzono, en presencia de cloruro de aluminio, para formar el ácido 2,3-dihidro-5-butiril-7-cloro-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 161° (en benceno).
- 15.

- El compuesto de partida, ácido 2,3-dihidro-7-cloro-benzofuran-2-carboxílico, se prepara así:
- 20.

- b) En el curso de 30 minutos y agitando se añaden 112,0 g de 2-aril-6-cloro-fenol (véase D.S. Tarbell und J.W. Wilson, J. Am. Chem. Soc. 64, 1066, 1942) a una mezcla, cuidadosamente enfriada, de 6,5 g de acetato sódico anhidro y 160,0 g de ácido peracético al 40 %. La tem-
- 25.



- 16 -

367837

- peratura de la reacción no debe superar los 15-20° durante 24 horas. A continuación se agrega un exceso de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se lava la solución etérea con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, de cloruro sódico y de sulfato de hierro bivalente, de modo que se descomponga todo el exceso de ácido peracético (el ácido peracético excedente se demuestra con yoduro potásico en agua) y luego se seca la solución etérea sobre sulfato sódico y se la concentra. Se calienta el residuo, que es 6-cloro-2-(2,3-epoxi-propil)-fenol bruto, a 110° durante 20 minutos y se destila la mezcla reaccional en alto vacío. El 2,3-dihidro-2-hidroximetil-7-cloro-benzofurano resultante hierve a 101-108°/0,02 Torr.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- c) Mediante agitación vigorosa se deslíen 15,0 g del 2,3-dihidro-2-hidroximetil-7-cloro-benzofurano en 120 cc de lejía 4-n de sosa cáustica y se enfría la suspensión hasta 5°. Luego se añade de una vez una solución de 72,0 g de permanganato potásico en 1,3 litros de agua y se sacude la suspensión enérgicamente y refrigerando de manera que la temperatura no sobrepase los 25°. Cuando la mezcla reaccional se ha decolorado, se separa el dióxido de manganeso por filtración y se le lava con 300 cc de agua caliente. Se ajusta la solución enfriada a pH 1, con ácido clorhídrico concentrado, y luego se la extrae por tres veces con 500 cc de éter cada vez. Se seca la solución etérea sobre sulfato sódico y se la concentra. Recrista-



367837

lizando el residuo en tetracloruro de carbono-benceno, se obtiene el ácido 2,3-dihidro-7-cloro-benzofuran-2-carboxílico, que funde a 145-146°.

Ejemplo 3

5. De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se obtienen, partiendo del cloruro de butirilo y en presencia de cloruro de aluminio en nitrobenceno, los productos finales siguientes:
10. a) Del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (véase R. Fittig y G. Ebert, *Ann. Chem.* 216, 166, 1883), el ácido 2,3-dihidro-5-butiril-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 133° (en éster etílico de ácido acético); y
15. b) Del ácido 2,3-dihidro-6-metoxi-benzofurancarboxílico (véase W. Will y P. Beck, *Chem. Ber.* 19, 1783, 1886), el ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 170° (en tolueno/éster etílico de ácido acético).

Ejemplo 4

20. a) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se prepara, a partir del ácido 2,3-dihidro-6-clorobenzofuran-2-carboxílico, con cloruro de butirilo y en presencia de cloruro de aluminio en nitrobenceno, el ácido 2,3-dihidro-6-



367837

butiril-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 110° (en benceno).

La materia de partida, ácido 2,3-dihidro-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico, se obtiene así:

5. b) De manera análoga a la del Ejemplo 2, b), se transforma la mezcla de 2-alil-3-cloro-fenol y 2-alil-5-cloro-fenol (véase W.N. White, G.D. Slater, J. Org. Chem. 26, 3631, 1961) en la mezcla de 2,3-dihidro-2-hidroximetil-4-cloro-benzofurano y 2,3-dihidro-2-hidroximetil-6-cloro-benzofurano, que destila a 95-115°/0,02 Torr. El destilado se separa por cromatografía de elución sobre gel de sílice, con éster etílico de ácido acético/benceno (3 : 100) como eluente.

15. El 2,3-dihidro-2-hidroximetil-2-clorobenzofurano aislado se transforma luego, de manera análoga a la del Ejemplo 2, c), con permanganato potásico, en el ácido 2,3-dihidro-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 163° (en benceno).

Ejemplo 5

20. De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila el ácido 2,3-dihidroxi-6-metil-benzofuran-2-carboxílico con cloruro de propionilo en nitrobenceno y en presencia de cloruro de aluminio, para formar el ácido 2,3-dihidro-5-propionil-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 125° (en ciclohexanoacetato de etilo).



367837

El compuesto de partida, ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, se prepara como en el Ejemplo 1, b).

Ejemplo 6

5. a) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila el ácido 2,3-dihidro-7-metoxi-benzofuran-2-carboxílico con cloruro de butirilo en nitrobenceno y en presencia de cloruro de aluminio, para formar el ácido 2,3-dihidro-5-butiril-7-metoxi-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 118° (en benceno).
- 10.

El compuesto de partida, ácido 2,3-dihidro-7-metoxi-benzofuran-2-carboxílico, se prepara así:

- b) De manera análoga a la del Ejemplo 1, b), se disuelve ácido 7-metoxi-benzofuran-2-carboxílico (véase F.M. C. Corp. Neth. 6 500 340, C.A. 64, 3485a) en hidrocarbónico acuoso y se reduce la solución con amalgama sódica al ácido 2,3-dihidro-7-fenoxibenzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 123° (en benceno).
- 15.

367837



Ejemplo 7

5. De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se aci-
la el ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico
con cloruro de valeróilo en nitrobenzeno y en presencia
de cloruro de aluminio, para formar el ácido 2,3-dihí-
dro-5-valeroil-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, de punto
de fusión 137° (en ciclohexano/acetato de etilo).

El compuesto de partida se prepara como en el
Ejemplo 1, b).

Ejemplo 8

10. a) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se aci-
la el ácido 2,3-dihidro-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxíli-
co con cloruro de butirilo en presencia de cloruro de alumi-
nio y en nitrobenzeno, para formar el ácido 2,3-dihidro-5-
butiril-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico, de punto
15. de fusión 148° (en acetato de etilo).

El compuesto de partida, ácido 2,3-dihidro-6,7-
dimetil-benzofuran-2-carboxílico, se prepara así:

20. b) Se pulverizan y se mezclan bien 45,0 g de 2,3-di-
metil-fenol y 50,0 g de ácido málico, se trata la mezcla
con 100 cc de ácido sulfúrico concentrado y, agitando,
se la calienta despacio de manera que la temperatura de



367837

- la reacción al cabo de 30 minutos sea de 130°. Se mantiene la solución a esta temperatura otros 30 minutos, se la vierte luego en 1 kg de hielo y se agita durante 30 minutos la suspensión resultante. se separan por succión
5. los cristales precipitados y se los recristaliza en etanol. Se obtiene 7,8-dimetilcumarina, de punto de fusión 128-130°.
- c) Se disuelven en 60 cc de cloroformo 34,8 g de la
10. 7,8-dimetil-cumarina obtenida en b) y, agitando y enfriando ocasionalmente con hielo, se instila en esta solución una solución de 32,5 g de bromo en 20 cc de cloroformo, de tal manera que la temperatura de la reacción sea de 20 a 25°. Se agita la mezcla otros 20 minutos a la temperatura ambiente y a continuación se evapora por completo
15. el cloroformo en vacío. Se añade el residuo, por porciones, a una suspensión de 90,0 g de hidróxido potásico y en 300 cc de etanol y se mantiene la temperatura de la reacción entre 30 y 40° mediante refrigeración con hielo. A continuación se agita la mezcla durante 30 minutos a 40°
20. y durante 30 minutos más a 80° y se la vierte en 2 litros de agua helada. Se lava dos veces la solución alcalinoacuosa con 400 cc de éter cada vez y se ajusta a pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado. Se agita la suspensión resultante media hora a la temperatura ambiente, se separan por
25. succión los cristales precipitados y se los recristaliza

367837

en etanol. Se obtiene el ácido 5,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 237-239°.

5. d) De manera análoga a la del Ejemplo 1, b), se disuelve el ácido 6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico en hidrogenocarbonato sódico acuoso y se reduce con amalgama sódica al ácido 2,3-dihidro-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 132° (en etanol).

Ejemplo 9

10. De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila el ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico con cloruro de 2-etilbutirilo en nitrobenceno y en presencia de cloruro de aluminio, para formar el ácido 2,3-dihidro-6-(2-etilbutiril)-6-metilbenzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 104° (en hexano).

15. El compuesto de partida se prepara como en el Ejemplo 1, b).

Ejemplo 10

20. De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila el ácido 2,3-dihidro-3,6-dimetil-benzofuran-2-carboxílico (véase Fries, Finkewirth A. 352, 52) con cloruro de butirilo en nitrobenceno y en presencia de aluminio, para formar el ácido 2,3-3,6-dimetil-5-butiril-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 98-100° (en benceno).

367837



Ejemplo 11

5. De manera análoga a la del Ejemplo 1, a) se acila el ácido 2,3-dihidro-6-metilbenzofuran-2-carboxílico con cloruro de isovaleroilo en nitrobenzenceno y en presencia de cloruro de aluminio, para formar el ácido 2,3-dihidro-5-isovaleroil-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 132° (en benzenceno).

El compuesto de partida se prepara como en el Ejemplo 1, b).

Ejemplo 12

10. a) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila el ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico con cloruro de hexanoilo en nitrobenzenceno y en presencia de cloruro de aluminio, para formar el ácido 2,3-dihidro-5-hexanoil-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 137° (en ciclohexano/acetato de etilo).
- 15.

El compuesto de partida se prepara como en el Ejemplo 1, b).

20. b) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila el ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico con cloruro de octanoilo en nitrobenzenceno y en presencia de cloruro de aluminio, para formar el ácido 2,3-dihidro-5-octanoil-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión



367837

136° (en benceno).

El compuesto de partida se prepara como en el Ejemplo 1, b).

Ejemplo 13

5. a) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila el ácido 2,3-dihidro-6-etil-benzofuran-2-carboxílico con cloruro de butirilo en nitrobenceno y en presencia de cloruro de aluminio, para formar el ácido 2,3-dihidro-5-butil-6-etil-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 88° (en tetracloruro de carbono).
- 10.

El compuesto de partida, ácido 2,3-dihidro-6-etil-benzofuran-2-carboxílico, se prepara así:

15. b) Agitando, se calientan despacio hasta 130° 50,0 g de m-etilfenol, 55,0 g de ácido málico y 100 cc de ácido sulfúrico concentrado y se prosigue la agitación a dicha temperatura durante 20 minutos. Luego se vierte la mezcla reaccional en 2 kg de hielo y se la extrae con 500 cc de éter cada vez. Se lava el extracto etéreo con 200 cc de agua y 200 cc de solución acuosa concentrada de hidrocarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El
20. residuo, que es 7-etil-cumarina bruta, se utiliza en forma de producto bruto.

c) Se disuelven en 40 cc de cloroformo 30,4 g de la



367337

- 7-etil-cumarina y, agitando, se trata la solución a gotas con 29,0 g de bromo en 20 cc de cloroformo. Mediante refrigeración de cuando en cuando con un baño de hielo, se mantiene la temperatura de la mezcla reaccional entre 20° y 25°. A continuación se prosigue la agitación de la mezcla reaccional durante 20 minutos a la temperatura ambiente y se la concentra en vacío de chorro de agua y a 50°. Se vierte el residuo por porciones en una solución de 80,0 g de hidróxido potásico en 160 cc de etanol, que se ha calentado hasta 30°, y se mantiene la temperatura de la reacción a 30-40° mediante refrigeración. Luego se agita la mezcla durante 30 minutos a la temperatura ambiente y durante 30 minutos a 80° y se la vierte en un litro de agua helada. Se lava la solución alcalinoacuosa dos veces con 300 cc de éter cada vez, se la acidifica hasta pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado y se separa por succión el producto bruto precipitado. Se recristaliza en etanol el producto bruto y se le seca en vacío y a 80°, después de los cuales el ácido 6-etil-5-butiril-benzofuran-2-carboxílico resultante funde a 152-154°.
- d) De manera análoga a la del Ejemplo 1, b), se disuelve ácido 6-etil-benzofuran-2-carboxílico en hidrocarbonato sódico acuoso y se le reduce con amalgama sódica al ácido 2,3-dihidro-6-etil-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 126° (en benceno).



367837

Ejemplo 14

5. a) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila el ácido 2,3-dihidro-6-fluoro-benzofuran-2-carboxílico con cloruro de butirilo en nitrobenceno y en presencia de cloruro de aluminio, para formar el ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-fluoro-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 144° (en ciclohexano/acetato de etilo).

El compuesto de partida, 2,3-dihidro-6-fluoro-benzofuran-2-carboxílico, se prepara así:

10. b) Se calientan en reflujo 3,5 g de aldehído p-fluoro-salicílico (véase Hodgson, Miscon, Chem. Soc. 1635, 1929) con 3,5 g de carbonato potásico en 20 cc de metiletilcetona. Luego se instilan en 15 minutos 7 g de éster dietílico de ácido bromomalónico. Se hierve la mezcla en reflujo durante 3 horas y luego se la deja una noche en reposo.

15. A continuación se evapora la metiletilcetona, se trata el residuo con 30 cc de etanol, 3,2 cc de agua y 4 g de hidróxido potásico y se vuelve a hervir en reflujo por 8 horas. Se concentra la solución hasta un tercio del volumen y se la diluye con agua hasta obtener una solución límpida.

20. Se lava esta solución con éter y luego se la ajusta a acidez congo con ácido sulfúrico diluído. Se separa por filtración el ácido 6-fluoro-benzofuran-2-carboxílico precipitado, se le seca y se le recristaliza en benceno. Punto de fusión, 263°.



367837

5. c) De manera análoga a la del Ejemplo 1, c), se disuelve el ácido 6-fluoro-benzofuran-2-carboxílico en hidrocarbonato sódico acuoso y se le reduce con amalgama sódica al ácido 2,3-dihidro-6-fluoro-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 142^o (en benceno).

Ejemplo 15

10. a) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila el ácido 2,3-dihidro-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico con cloruro de butirilo en nitrobenceno y en presencia de cloruro de aluminio, para formar el ácido 2,3-dihidro-6-butiril-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 151^o (purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice y recristalizado con una mezcla de benceno/acetato de etilo/ácido acético en la proporción 90:5:5 y por último todavía en ciclohexano).
- 15.

El compuesto de partida, ácido 2,3-dihidro-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico, se prepara así:

20. b) Se calientan a temperatura de 90 a 100^o y agitando 30 g de 2-hidroxi-6-cloro-tolueno (véase Ullmann, Panchaud, A. 350, 112), 28,6 g de ácido málico y 57 cc de ácido sulfúrico concentrado, durante 8 horas o hasta que ya no se advierte ningún desprendimiento de gas. Luego se vierte la mezcla en hielo y se la extrae con éter. Concentrando la solución etérea y recristalizando el residuo en etanol,



367837

se obtienen cristales grasientos de 7-cloro-8-metil-cumarina.

5. c) Se suspenden en 35 cc de cloroformo 17,2 g de la 7-cloro-8-metil-cumarina y se instilan en la suspensión, a 25° y en 20 minutos, 4,7 cc de bromo en 10 cc de cloroformo. Se prosigue la agitación por media hora todavía y luego se concentra en vacío. El aceite que queda se instila en una solución de 29,5 g de hidróxido potásico en 120 cc de etanol, agitando de manera que la temperatura no sobrepase los 40°. Se prosigue la agitación por 30 minutos, a 25°, y luego por otros 30 minutos a 80°. Se vierte la papilla en hielo, se ajusta a pH 7 con ácido sulfúrico (4-n) la solución obtenida, se lava ésta con éter, se ajusta a acidez congo y se extrae con éter. Luego se concentra la solución etérea y se recristaliza en 15. ciclohexano/acetato de etilo el ácido 6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico. Punto de fusión, 225°.

20. d) De manera análoga a la del Ejemplo 1, b), se reduce el ácido 6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico, en hidrócarbonato sódico acuoso y con amalgama sódica, al ácido 2,3-dihidro-6-cloro-7-metilbenzofuran-2-carboxílico, de punto de fusión 133° (en ciclohexano/acetato de etilo).

Ejemplo 16

- a) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila el ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzo/b/tiofen-2-carboxílico



367837

con cloruro de butirilo en nitrobenceno y en presencia de cloruro de aluminio, para formar el ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzo/b/tiofen-2-carboxílico, de punto de fusión 122° (en tetracloruro de carbono).

5. El compuesto de partida, ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzo/b/tiofen-2-carboxílico, se prepara así:

b) De manera análoga a la del Ejemplo 1, b), se reduce el ácido 6-metil-benzo/b/tiofen-2-carboxílico (véase Yasuo Matsuki, Tatsuo Kanda, Nippon Kagaku Zasshi 86,

10. 99-102, 1965), en hidrocarbonato sódico acuoso y con amalgama sódica, al ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzo/b/tiofen-2-carboxílico, de punto de fusión 158° (en ciclohexano).

Ejemplo 17

15. a) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila ácido 2,3-dihidro-6-cloro-benzo/b/tiofen-2-carboxílico con cloruro de butirilo en nitrobenceno y en presencia de cloruro de aluminio, para formar el ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-cloro-benzo/b/tiofen-2-carboxílico, de punto de fusión 155° (en nitrometano).

20. El ácido de partida se prepara así:

b) Se calienta a 10° una mezcla de 96 g de rodanina, 169 g de acetato sódico anhidro y 450 cc de ácido acético glacial. A la solución formada se hacen afluir 126 g de



367837

5. aldehído 2,4-diclorobenzoico disueltos en 225 cc de ácido acético glacial. Se origina una papilla, la cual se hierve en reflujo durante 30 minutos. Luego se vierte la mezcla caliente en 6 litros de agua helada, se separa por succión la 2-tio-[5-(2,4-diclorobenciliden)-rodanina]precipitada y se la lava con agua.
10. c) Mediante calentamiento se disuelve esta sustancia bruta en 2 litros de hidróxido sódico acuoso al 5 % y se la vuelve a enfriar, lo que hace que se precipiten vestigios de aldehído 2,4-diclorobenzoico, que se separan por filtración. Se agrega rápidamente a la solución exceso de ácido clorhídrico concentrado, se vuelve a enfriar y se separa por filtración el ácido 2,4-dicloro-alfa-mercapto-dinámico precipitado. Se recoge este ácido en éter,
15. se seca la solución etérea con sulfato sódico y se la concentra.
20. d) Se calienta el residuo a 150-160° (temperatura interna) con 1350 cc de dietilenglicol y 117 g de metilato sódico y se agita durante una hora a dicha temperatura. Esto hace que se destile el metanol. Luego se vierte la mezcla en 5 litros de hielo y se la ajusta a acidez congo con ácido clorhídrico. Se precipita el ácido 6-cloro-benzo/b/tiofen-2-carboxílico, que es separado por filtración y recristalizado en dioxano/acetato de etilo. Punto de
25. fusión, 283°.



367837

El ácido 6-cloro-benzo/b/tiofen-2-carboxílico se reduce de manera análoga a la del Ejemplo 1, b), al ácido 2,3-dihidro-6-cloro-benzo/b/tiofen-2-carboxílico, de punto de fusión 196-198°.

5. Ejemplo 18

- a) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila el ácido 2,3-dihidro-4-cloro-benzo/b/tiofen-2-carboxílico con cloruro de butirilo, para formar el ácido 2,3-dihidro-4-cloro-5-butilil-benzo/b/tiofen-2-carboxílico, de punto de fusión 178° (en metanol).
- 10.

El compuesto de partida se prepara así:

- b) De manera análoga a la del Ejemplo 17, b), se prepara a partir de aldehído 2,6-dicloro-benzoico y rodanina, en presencia de acetato sódico y ácido acético glacial, la 2-tioxo-5-(2,6-diclorobenciliden)-4-tiazolidinona.
- 15.

- c) Luego se trata el producto de b) de manera análoga a la del Ejemplo 17, c), pero por ebullición en reflujo durante 10 horas se llega en una etapa hasta el ácido 4-cloro-benzo/b/tiofen-2-carboxílico, de punto de fusión 257-259° (en etanol).
- 20.

Este ácido se reduce de manera análoga a la del Ejemplo 1, b), el ácido 2,3-dihidro-5-cloro-benzo/b/tiofen-2-carboxílico, de punto de fusión 158-160° (en benceno).



367837

Ejemplo 19

5. a) De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila el ácido 2,3-dihidro-6-etoxi-benzo/b/tiofen-2-carboxílico con cloruro de butirilo, para formar el ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-etoxi-benzo/b/tiofen-2-carboxílico, de punto de fusión 144° (en benceno).

El compuesto de partida se prepara así:

10. b) Se suspenden 389 g de 6-etoxi-benzo/b/tiofen-3(2H)-ona en 1750 cc de isopropanol, y se calienta la suspensión a 35°. Luego se añaden 76 g de borohidruro sódico y se deja reposar la mezcla por unas 15 horas. Después de diluir con 1500 cc de agua, se sacude la solución con éter y se evapora el extracto etéreo, con lo que quedan 400 g de cristales de color morado, que se trituran durante una hora con 700 g de ácido polifosfórico. Después de añadir hielo en exceso, se extrae la mezcla con éter, se concentra el extracto y se le destila, lo que da el 6-etoxi-benzo/b/tiofeno, de punto de ebullición 120°/0,1 Torr.

20. c) Se diluyen con 1000 cc de éter, bajo nitrógeno, 320 g de una suspensión al 20 % de butil-litio en hexano y se enfría la dilución hasta temperatura de -15 a -20°. Se instila luego, en el curso de una hora y agitando, 108 g de 6-etoxi-benzo/b/tiofeno disueltos en 800 cc de éter y la mezcla resultante se vierte en 4000 g de anhídrido car-



367837

bónico sólido (hielo seco) desleído en 2000 cc de éter. Después de calentamiento lento hasta la temperatura ambiente, se ajusta a acidez congo con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter. Concentrado la solución etérea, queda el ácido 6-etoxi-benzo/b/tiofen-2-carboxílico, de punto de fusión 208-211° (en etanol).

5.

d) El ácido 6-etoxi-benzo/b/tiofen-2-carboxílico se reduce de manera análoga a la del Ejemplo 1, b), al ácido 2,3-dihidro-6-etoxi-benzo/b/tiofen-2-carboxílico, de punto de fusión 118-119°.

10.

Ejemplo 20

Se deslién 12,6 g de ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico con 70 cc de nitrobenzeno y, en el curso de 30 minutos, agitando y refrigerando, se trata la suspensión en porciones con 35 g de cloruro de aluminio, procediendo de manera que la temperatura no sobrepase los 10°. A la misma temperatura se instilan, en el curso de 30 minutos, 16 g de bromuro de butirilo.

15.

Luego se prosigue la agitación de la mezcla reaccional en baño de hielo, durante 5 horas, se la deja reposar a la temperatura ambiente por 16 horas, se la calienta a 40° por una hora todavía y se la vierte en 500,0 g de hielo. A la suspensión resultante se añaden 50 cc de ácido clorhídrico concentrado y, cuando se ha descompuesto el

15.



367237

5. complejo de cloruro de aluminio, se extrae la mezcla reaccional por tres veces con 150 cc de éter cada vez, se seca el extracto etéreo sobre sulfato sódico y se le concentra, se deslíe el residuo en hexano, se le centrifuga, se le vuelve a separar del hexano y se le recrystaliza en benceno. El ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico resultante funde a 140-141°.

Ejemplo 21

10. Se deslíen con 70 cc de nitrobenceno 12,6 g de ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico y, en el curso de 30 minutos, agitando y refrigerando, se trata la suspensión, en porciones, con 35 g de cloruro de aluminio, procediendo que la temperatura no sobrepase los 10°. A la misma temperatura se instilan, en el curso de 30 minutos, 16,5 g de anhídrido butírico.

20. Luego se prosigue la agitación de la mezcla reaccional en baño de hielo, durante 5 horas, se la deja reposar a la temperatura ambiente por 16 horas, se la calienta a 40° por una hora todavía y se la vierte en 500,0 g de hielo.
25. A la suspensión resultante se añaden 50 cc de ácido clorhídrico concentrado y, cuando el complejo de cloruro de aluminio se ha descompuesto, se extrae la mezcla reaccional tres veces con 150 cc de éter cada vez. Se seca el extracto etéreo sobre sulfato sódico, se le concentra, se suspende el residuo en hexano, se le centrifuga, se le vuelve a se-

367837



367837

parar del hexano y se la recristaliza en benceno. El ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico resultante funde a 140-141°.

Ejemplo 22

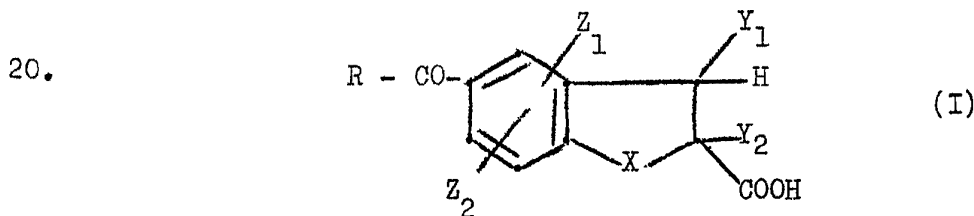
- 5. De manera análoga a la del Ejemplo 1, a), se acila ácido 2,3-dihidro-2,3-dimetil-benzofuran-2-carboxílico (véase Russell Gaertner, J. Am. Chem. Soc., 74 5319, 1952) con cloruro de ácido butírico en nitrobenceno y en presencia de cloruro de aluminio, para formar ácido 2,3-dihidro-2,3-dimetil-5-butiril-benzofuran-2-carboxílico. Punto de fusión 110-113°.

- . -

N O T A

- 15. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 8030/68 del 30 de Mayo de 1968.

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



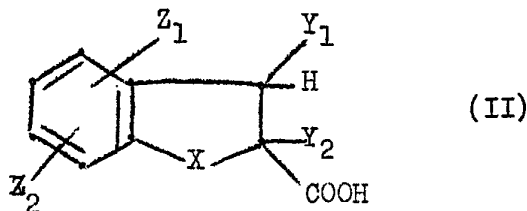
en la que



- R significa un grupo alquílico con 2 a 3 átomos de carbono;
- X significa oxígeno o azufre;
- Y₁ significa hidrógeno, el grupo metílico o el grupo metoxílico;
5. Y₂ significa hidrógeno o el grupo metílico; y Z₁ y Z₂ significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35 o grupos alquílicos o alcoxílicos con 2 átomos de carbono a lo sumo cada uno,

10. y de sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizado por hacerse reaccionar según Friedel-Crafts preferentemente en un medio disolvente adecuado y en presencia de catalizadores, un compuesto de la fórmula general II

15.



en la que

20.

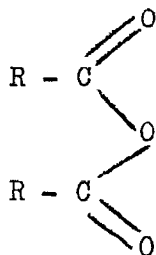
X, Y₁, Y₂, Z₁ y Z₂ tienen el significado que se les ha atribuido en la fórmula I, con un haluro de ácido carboxílico de la fórmula general III



25.

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

361837



(IV)

5. donde
- R tiene el significado que se le ha atribuido en la fórmula I y
- Q significa un halógeno, y preferentemente cloro o bromo
10. y, si se quiere, transformarse el producto de la reacción, con una base inorgánica u orgánica, en una sal.
15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que para la reacción Friedel-Crafts se utilizan preferentemente los catalizadores del tipo cloruro de aluminio y cloruro de estaño tetavalente; y cuando el agente acilante es un anhídrido de ácido carboxílico, se utilizan preferentemente como catalizadores los del grupo formado por cloruro de cinc, ácido sulfúrico concentrado, ácido fosfórico, ácido polifosfórico y ácido pirofosfórico.
20. 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que en calidad de disolventes se utilizan del grupo formado por hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos o cicloalifáticos, hidrocarburos nitrados, hidrocarburos halogenados y sulfuro de carbono.
25. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando en el compuesto de partida de la fór-



mula general III, X significa oxígeno e Y_1 , Y_2 , Z_1 y Z_2 concuerdan con los grupos enumerados de la fórmula I, se preparan partiendo de 2-alil-fenoles substituidos por oxidación con ácido peracético o los epoxi-compuestos correspondientes, con transposición posterior, por calentamiento, a los hidrobenzofuranos respectivos y posterior oxidación, mediante permanganato potásico, formándose los ácidos carboxílicos citados; o bien por reducción de los ácidos benzofurancarboxílicos, eventualmente substituidos, a los respectivos ácidos dihidrobenzofuran-2-carboxílicos.

5. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque, cuando en el compuesto de partida de la fórmula general II, X significa azufre, éstos se preparan por reducción con amalgama sódica de los ácidos benzo[b]tiofen-2-carboxílicos correspondientemente substituidos; o bien, por carboxilación de los benzo[b]tiofenos respectivos; o bien, por condensación de los aldehidos o-halobenzoicos correspondientemente substituidos, según la definición de Z_1 y Z_2 , a sus rodaminas respectivas y ebullición de éstas con lejía de sosa cáustica y, en su caso, tratamiento con metilato sódico en dietilenglicol en caliente.

6. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos carboxílicos heterocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 30 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 de Mayo de 1968.

JAINÉ
P. P.

Firma: JOSE F. NIETO