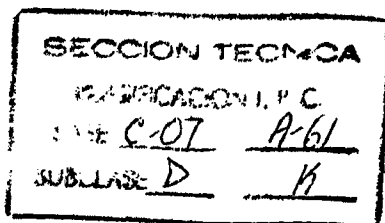


Case 4-2837⁺



367838

PATENTE
DE
INVENCION

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

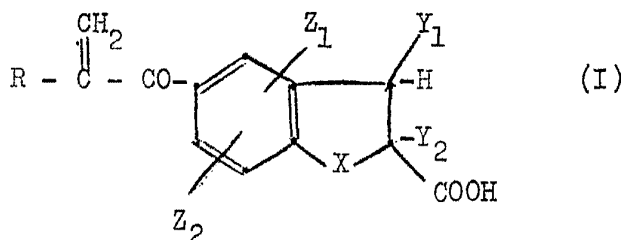
=.=

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

Los ácidos carboxílicos heterocíclicos de la fórmula general

5. mula general



10.

en la que

R significa un grupo alquílico con 6 átomos de carbono a lo sumo,

X significa oxígeno o azufre,

15. Y₁ e Y₂ significan hidrógeno o el grupo metílico, y



Z_1 y Z_2 significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquílico o alcoxi con 2 átomos de carbono a lo sumo cada vez,

así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas no se

5. conocían hasta el presente.

Como ahora se ha encontrado, los nuevos compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente junto a un elevado índice terapéutico. Con ayuda de ensayos standard [véase E.G. Stenger et. al., Schweiz.med.Wochenschr. 89,

10. 1126 (1959)] se demostró que muestran acción diurética y salurética. Estas propiedades caracterizan a los nuevos

compuestos como apropiados para el tratamiento de trastornos, que se inician por eliminación defectuosa de electrolitos, en especial de cloruro sódico. Tales trastornos son la causa de

15. edemas e hipertensión. Por ejemplo el ácido 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico actúan en una dosificación de 5 mg/kg per os en el perro en un aumento de la secreción de iones de sodio y cloro de 0,04 a 0,6 miliequivalentes/minuto por kg de peso del cuerpo y la dosis de orina sobre

20. 0,25-0,4 ml/minuto por kg de peso del cuerpo mientras que la secreción de iones de potasio asciende meramente a 0,005-0,008 miliequivalentes/minuto por kg de peso del cuerpo.

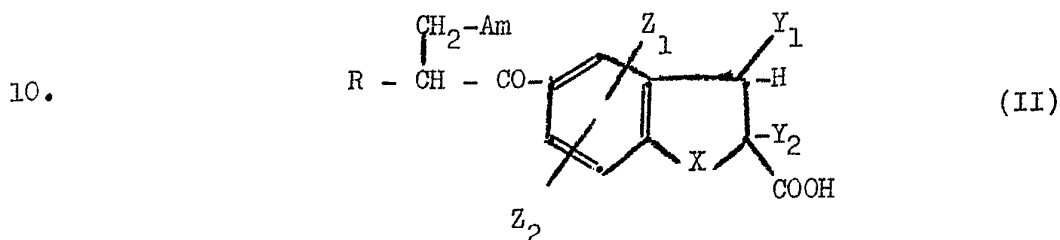
En los ácidos carboxílicos heterocíclicos de la fórmula general I Z_1 ocupa la posición 4 ó 6 y Z_2 la posición

25. 6 ó 7. R significa el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, tercibutílico,



amílico o hexílico y Z_1 así como Z_2 significan como grupo alquílico, el grupo metílico o etílico y como grupos alcoxi los grupos metoxi o etoxi.

5. Para la preparación según la invención de compuestos de la fórmula general I se descompone un compuesto de la fórmula general II



15. en la que

R, X, Y_1 , Y_2 , Z_1 y Z_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I y

Am significa el radical de una base orgánica secundaria,

20. bajo escisión de una amina de la fórmula general III,



en la que



Am tiene la significación indicada bajo la fórmula II, y en caso deseado el producto reaccional se transforma con una base inorgánica u orgánica en una sal.

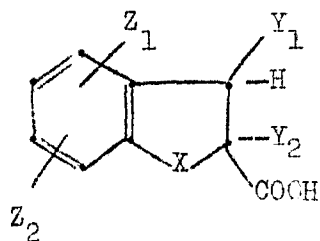
5. Como radical de una base orgánica secundaria puede ser por ejemplo, el grupo dietilamino, dietilamino, 1-pirrolidinilo, piperidino, hexahidro-1H-azepin-1-ilo o morfolino.

10. Un compuesto de la fórmula general II se descompone de preferencia mediante calentamiento en presencia de una base débil en un disolvente conteniendo grupos hidroxílicos. Como bases débiles pueden entrar en consideración por ejemplo acetato sódico o bicarbonato sódico; se utiliza de preferencia en presencia de ácido acético glacial o bien agua.

15. Las materias de partida de la fórmula general II pueden prepararse por ejemplo como sigue:

Se parte de ácidos carboxílicos de la fórmula general IV

20.



(IV)

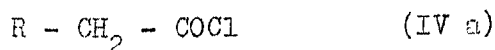


en la que

X, Y₁, Y₂, Z₁ y Z₂ tienen la significación arriba indicada,

y se condensa según Friedel-Crafts con ayuda de cloruro de

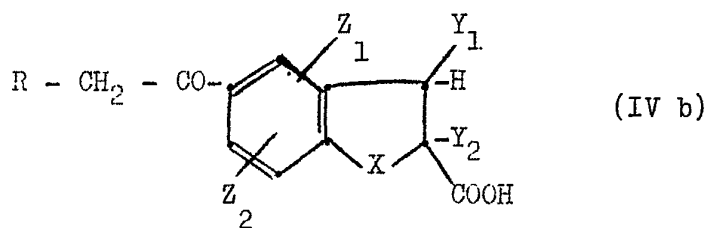
5. aluminio en sulfuro de carbono con cloruro de ácido carboxílico de la fórmula general IV a,



en la que

R tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

10. para llegar a compuestos de la fórmula general IV b,



en la que

R, X, Y₁, Y₂, Z₁ y Z₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

20.

El producto reaccional obtenido se transforma a continuación con ayuda de formaldehído o paraformaldehído y de una base orgánica secundaria en el derivado de Mannich correspondiente de la fórmula general II.



Las nuevas materias activas o las sales de las mismas 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 alcalinoterreos, carbonatos o bicarbonatos, trietanolamina o colina. Las dosis diarias se encuentran entre 0,5 y 5 mg/kg para animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, contienen de preferencia 5-100 mg de una materia activa
10. según la invención, es decir de 20 a 90% de un compuesto de la fórmula general I: Para su preparación se combina la materia activa por ejemplo con vehículos sólidos en forma pulverulenta, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles para formar tabletas o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que todavía pueden contener por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una 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 diferente.
15. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partiías de gelatina,
- 20.
- 25.



así como las cápsulas blandas, cerradas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventual-

5. mente estabilizadores, como metabisulfito sódico o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas, la materia activa se disuelve o suspende de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde se pueden adicionar asimismo estabilizadores.

10. Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas, grageas y cápsulas:

a) 1.000 gramos de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico se mezclan con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mez-

15. cla 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 solúico coloidal y se prensa la mezcla para formar 10.000 tabletas
20. de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que en el caso deseado pueden estar provistas con hendeduras de partición para afinar la dosificación.

- b) A partir de 1.000 gramos de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico,
25. 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
5. 10.000 núcleos de grageas. Estos 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.
10. Las grageas obtenidas pesan cada una 240 mg y contienen cada una 100 mg de materia activa.
- c) Para preparar 1.000 cápsulas con 100 mg de sustancia activa cada una, se mezcla 100 gramos de ácido
15. 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico con 9,5 gramos de talco y 0,5 gramos de estearato magnésico y la mezcla se tamiza por un tamiz (por ejemplo tamiz IV según Ph. Helv. V) y se llenan homogéneamente cápsulas del tamaño 0.
- Como materia activa para las tabletas, cápsulas y
20. grageas, pueden utilizarse asimismo dosis iguales de los compuestos siguientes:
- Acido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico,
- ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-fluor-
25. benzofuran-2-carboxílico,



ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6,7-dimetil-
-benzofuran-2-carboxílico y

ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-propionil)-6-metil-
-benzofuran-2-carboxílico.

5. 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 el único modo de preparación. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

10. EJEMPLO 1

- a) 20,0 gramos de ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-
-benzofuran-2-carboxílico se hierven a reflujo durante 8
horas bajo agitación con 4,1 gramos de paraformaldehído y
3,2 gramos de clorhidrato de dimetilamina en 125 cc de dio-
xano. Luego, la mezcla reaccional se concentra en vacío.
15. Al ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilamino-metil-butiril)-6-me-
til-benzofuran-2-carboxílico bruto, obtenido se adicionan
21,0 gramos de acetato sódico exento de agua y 200 cc de
ácido acético glacial. La mezcla obtenida se hierve a re-
flujo bajo agitación durante 2 horas y se concentra en va-
cío. El residuo se deslía con 100 cc de agua, la suspen-
sión obtenida se regula con ácido clorhídrico concentrado
20. a un pH de 2 y se agita durante 1 hora a 20°. El ácido or-
gánico se extrae mediante sacudimiento durante 3 veces con



150 cc de éter, La solución de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en ciclohexano-xileno-hexano, después de lo cual el ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico funde a 100-102°.

El ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico utilizado como materia de partida se prepara como sigue:

- b) 35,0 gramos de ácido 6-metil-benzofuran-2-carboxílico [véase K. von Auwers, Ann.Chem. 408, 255 (1915)] se disuelven en 500 cc de una solución acuosa, saturada de bicarbonato sódico y la solución se enfría en baño de hielo a 5°. Se adiciona 500,0 gramos de amalgama de sodio al 5%, la mezcla reaccional se elimina después de 2 horas del baño de hielo y se deja reposar durante 24 horas a 20°. A continuación se separa la solución de mercurio, se filtra y el filtrado se regula con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 1. El precipitado separado se filtra, se lava con 300 cc de agua y se seca. El ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico obtenido funde a 157° y tras recristalizar en metanol-agua a 158°.

c) 25,2 gramos del ácido carboxílico obtenido según b) se suspenden con 135 cc de nitrobenzono y se trata en forma de porciones en el término de 30 minutos bajo agitación y



- refrigeración con 69,5 gramos de cloruro de aluminio, de forma que la temperatura no rebase los 10°. A la misma temperatura se adiciona a gotas en el término de 30 minutos, 22,3 gramos de cloruro butirílico. Luego, la mezcla reaccional se agita durante 5 horas en baño de hielo, durante 16 horas se deja reposar a temperatura ambiente, se calienta todavía durante 1 hora a 40° y se vierte sobre 500,0 gramos de hielo. Se adiciona a la suspensión obtenida 50 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después que se ha descompuesto el complejo de cloruro de aluminio, la mezcla reaccional se extrae 3 veces con 150 cc de éter cada vez. El extracto de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se suspenden en hexano, se sacude, se separa de nuevo del hexano y recristaliza en benceno. El ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico obtenido funde a 140-141°.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 2

- a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene partiendo del ácido 2,3-dihidro-5-butiril-7-cloro-benzofuran-2-carboxílico con paraformaldehído y clorhidrato de dimetilamina, el clorhidrato de ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-7-cloro-benzofuran-2-carboxílico bruto, que se transforma con acetato sódico y ácido acético glacial en el ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-7-cloro-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 144° (en benceno).
- 20.
- 25.



El material de partida, el ácido 2,3-dihidro-5-butiril-7-clorobenzofuran-2-carboxílico, se prepara como sigue:

- b) 112,0 gramos de 2-alil-6-cloro-fenol [véase D.S. Tarbell y J.W. Wilson, J.Am.Chem.Soc. 64, 1066 (1942)] se
5. adiciona bajo agitación en el término de 30 minutos a una mezcla previamente enfriada de 6,5 gramos de acetato sódico exento de agua y 160,0 gramos de ácido peracético al 40%. La temperatura reaccional no debe rebasar durante 24 horas 15-20°. A continuación se adiciona un exceso de solución
10. de bicarbonato sódico saturada, acuosa. La solución etérica se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, cloruro sódico y sulfato de hierro (II), de forma que el exceso total de ácido peracético se descompone. El exceso de ácido peracético se demuestra con yoduro potásico en
15. agua). Luego la solución de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se calienta el residuo, el 6-cloro-2-(2,3-epoxi-propil)-fenol bruto, durante 20 minutos a 110° y la mezcla reaccional se destila bajo el alto vacío. El 2,3-dihidro-2-hidroximetil-7-cloro-benzofurano obtenido hierve a 101-108°/0,02 Torr.
- 20.
- c) 15,0 gramos de 2,3-dihidro-2-hidroximetil-7-cloro-benzofurano se suspenden bajo fuerte sacudimiento en 120 cc de lejía de sosa 4-n y se enfría a 5°. Luego se adiciona de una vez una solución de 72,0 gramos de permanganato
25. potásico en 1,3 litros de agua para formar una suspensión



y se sacude enérgicamente bajo refrigeración, de forma que la temperatura no rebase los 25°. Después que la mezcla reaccional se ha decolorado, se filtra del dióxido de manganeso y éste se lava con 300 cc de agua caliente. La solución enfriada se regula alcalinamente a un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado y luego se extrae 3 veces con 500 cc de éter cada vez. La solución de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en tetracloruro de carbono-benceno, después de lo cual el ácido 2,3-dihidro-7-cloro-benzofuran-2-carboxílico funde a 145 - 146°.

d) El ácido carboxílico obtenido según c) se acila análogamente al Ejemplo 1 c) con cloruro butirílico para formar el ácido 2,3-dihidro-5-butiril-7-cloro-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 161° (en benceno).

EJEMPLO 3

Análogamente al Ejemplo 1 a), se obtiene a partir de ácido 2,3-dihidro-5-butiril-benzofuran-2-carboxílico con paraformaldehído y clorhidrato de dimetilamina, el clorhidrato de ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilamino-metil-butiril)-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con ácido acético glacial y acetato sódico se transforma en el ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de 97,5° (en tetracloruro de carbono).



5. La materia de partida, el ácido 2,3-dihidro-5-butil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 133° (en éster etílico del ácido acético), se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de ácido 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico [véase R. Fittig y G. Ebert, Ann.Chem. 216, 166 (1893)] y cloruro butirílico en presencia de cloruro aluminico en nitrobenceno.

EJEMPLO 4

10. Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de ácido 2,3-dihidro-5-butil-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico con paraformaldehido y clorhidrato de dimetilamina, el clorhidrato de ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilamino-metil-butiril)-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con acetato sódico y ácido acético glacial se transforma en el
15. ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 124° (en benceno).

20. La materia de partida, el ácido 2,3-dihidro-5-butil-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 170° (en tolueno-éster etílico del ácido acético) se prepara análogamente al Ejemplo 1 c) a partir de ácido 2,3-dihidro-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico [véase W. Will y P. Beck, Chem.Ber. 19, 1733 (1886)] y cloruro butirílico en presencia de cloruro de aluminio en nitrobenceno.



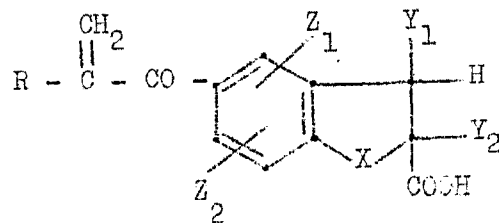
EJEMPLO 5

- Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico con paraformaldehído y clorhidrato de dimetilamina, el
5. clorhidrato de ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico bruto, que se transforma con acetato sódico y ácido acético glacial en el ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 110° (en benceno).
10. La materia de partida, el ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico se prepara como sigue:
- Análogamente al Ejemplo 2 b) se transforma la mezcla de 2-alil-3-cloro-fenol y 2-alil-5-cloro-fenol [véase W.N. White, C.D. Slater, J.Org.Chem. 26, 3631 (1961)] en la mezcla de 2,3-dihidro-2-hidroximetil-4-cloro-benzofurano y 2,3-
15. -dihidro-2-hidroximetil-6-cloro-benzofurano, que destila a 95-115°/0,02 Torr. El destilado se separa mediante cromatografía de elución sobre gel silíceo con éster etílico de ácido acético-benceno (3:100) como agente de elución.
20. El 2,3-dihidro-2-hidroximetil-6-cloro-benzofurano aislado se oxida luego análogamente al Ejemplo 2 c) para formar ácido 2,3-dihidro-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 163° (en benceno), que se acila análogamente al Ejemplo 1 c) con cloruro butirílico para formar el



ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico
de punto de fusión 110° (en benceno).

Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de
los ácidos 5-alcóil-benzofuran (o benzotiofen)-2-carboxíli-
cos correspondientes (véase Tabla II) los





5.

10.

15.

20.

Ejemplo	R	X	Z ₁	Z ₂	Y ₁	Y ₂	Punto de fusión	Cristalización
6	CH ₃ -	O	H	CH ₃ - (6)	H	H	124	benceno
7	CH ₃ CH ₂ -	O	CH ₃ - (6)	CH ₃ - (7)	H	H	102-104	CCl ₄
8	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	O	H	CH ₃ - (5)	H	H	75	benceno
9	(CH ₃) ₂ CH-	O	H	CH ₃ - (6)	H	H	115-115	heptano
10	CH ₃ CH ₂ -	O	H	CH ₃ - (6)	CH ₃ -	H	amorfo	-
11	CH ₃ CH ₂ -	O	H	F- (6)	H	H	113	ciclohexano/ benceno
12	CH ₃ CH ₂ -	O	H	CH ₃ CH ₂ - (6)	H	H	100-101	id.
13	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	O	H	CH ₃ - (6)	H	H	79-80	heptano
14	CH ₃ CH ₂ -	O	Cl- (6)	CH ₃ - (7)	H	H	152-153	CCl ₄
15	CH ₃ CH ₂ -	S	Cl- (4)	H	H	H	155	nitrometano
16	CH ₃ CH ₂ -	S	CH ₃ - (6)	H	H	H	105	acetato de etilo
17	CH ₃ CH ₂ -	S	-OCH ₂ CH ₃ (6)	H	H	H	113	nitrometano
18	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	O	CH ₃ - (6)	H	H	H	72	hexano



Los compuestos 5-alcoilo correspondientes se prepararon análogamente a como se describe en el Ejemplo 1 c) según acilación de Friedel-Crafts:

5.

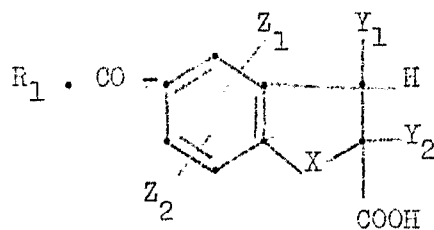




TABLA II

	R_1	X	Z_1	Z_2	Y_1	Y_2	Punto de fusión	cristalizado en
	CH_3CH_2-	0	H	CH_3- (5)	H	H	125	ciclohexano/ acetato de etilo
5.	$CH_3CH_2CH_2-$	0	CH_3- (6)	CH_3- (7)	H	H	146	acetato de etilo
	$CH_3(CH_2)_3-$	0	H	CH_3- (6)	H	H	137	ciclohexano/ acetato de etilo
	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{matrix}$	0	H	CH_3- (6)	H	H	132	benceno
10.	$CH_3CH_2CH_2-$	0	H	CH_3- (6)	CH_3-	H	88-100	benceno
	$CH_3CH_2CH_2-$	0	H	F- (5)	H	H	144	ciclohexano/ acetato de etilo
	$CH_3CH_2CH_2-$	0	H	CH_3CH_2- (6)	H	H	86	CCl_4
15.	$CH_3(CH_2)_4-$	0	H	CH_3- (6)	H	H	137	ciclohexano/ acetato de etilo
	$CH_3CH_2CH_2-$	0	Cl- (6)	CH_3- (7)	H	H	151	ciclohexano
	$CH_3CH_2CH_2-$	S	Cl- (4)	H	H	H	178	metanol
20.	$CH_3CH_2CH_2-$	S	H	CH_3- (6)	H	H	158	ciclohexano
	$CH_3CH_2CH_2-$	S	H	CH_3CH_2O- (6)	H	H	144	benceno
25.	$CH_3(CH_2)_6-$	0	H	CH_3- (6)	H	H	135	benceno



EJEMPLO 19

- 20 gramos de ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico se hierven a reflujo bajo excitación durante 8 horas con 4,1 gramos de paraformaldehido y
5. 12,5 gramos de clorhidrato de morfolina en 125 cc de dioxano. Luego la mezcla reaccional se concentra en vacío. Al ácido 2,3-dihidro-5-(2-morfolinometil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, obtenido se adiciona 21 gramos de acetato sódico exento de agua y 200 cc de ácido acético
10. glacial. La mezcla obtenida se hierve a reflujo durante 2 horas bajo agitación y se concentra en vacío. El residuo se deslíe con 100 cc de agua, la suspensión obtenida se regula a un pH de 2 con ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 1 hora a 20°. El ácido orgánico se extrae mediante tres sacudimientos con 150 cc de éter. La solución
15. de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en ciclohexano y xileno-hexano, después de lo cual el ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico funde a 100-102°.

20. EJEMPLO 20

20 gramos de ácido 2,3-dihidro-5-butiril-6-metil-benzofuran-2-carboxílico se hierven a reflujo bajo agitación durante 8 horas con 4,1 gramos de paraformaldehido y 12 gramos de clorhidrato de piperidina en 125 cc de dioxano.

- Luego la mezcla reaccional se concentra en vacío. Al ácido 2,3-dihidro-5-(2-piperidino-metil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto obtenido se adiciona 21 gramos de acetato sódico exento de agua y 200 cc de ácido acético glacial. La mezcla obtenida se hierve a reflujo durante 2 horas bajo agitación y se concentra en vacío. El residuo se deslíe con 100 cc de agua, la suspensión obtenida se regula a un pH de 2 con ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 1 hora a 20°. El ácido orgánico se extrae mediante tres sacudimientos con 150 cc de éter. La solución de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en ciclonexano y xileno-hexano, después de lo cual el ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico funde a 100-102°.
- 5.
- 10.

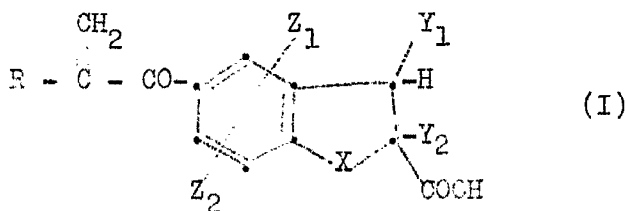
= . =



N O T A

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 8032/68 del 30.5.68.

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

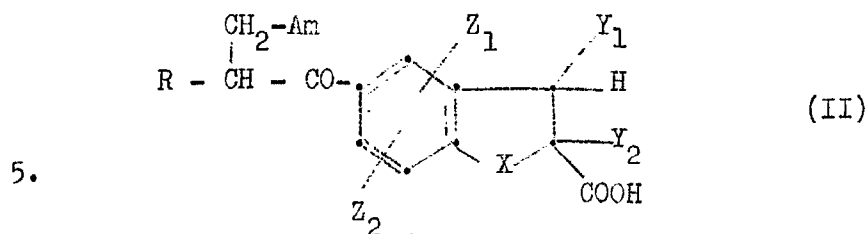


en la que

- R significa un grupo alquílico con 6 átomos f de carbono a lo sumo,
- X significa oxígeno azufre,
15. Y₁ e Y₂ significan hidrógeno o el grupo metílico y Z₁ y Z₂ significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquílico o alcoxi con 2 átomos de carbono a lo sumo cada vez,
- y sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizado



porque un compuesto de la fórmula general II,



en la que

R, X, Y₁, Y₂, Z₁ y Z₂ tienen la significación indicada bajo la fórmula I, y

10. Am significa el radical de una base orgánica secundaria,

se descompone bajo desdoblamiento de una amina de la fórmula general II,



15. en la que

Am tiene la significación indicada bajo la fórmula II, y en caso deseado el producto reaccional se transforma con una base inorgánica u orgánica en una sal.

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



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 de Mayo de 1969

p.a.

[Handwritten signature]
FERNANDO RODRÍGUEZ GARCÍA HERRERO