

SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I. P. C.
 CLASE C-07 A-61
 SUBCLASE D H



Case 4-2837⁺ A

367.85

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

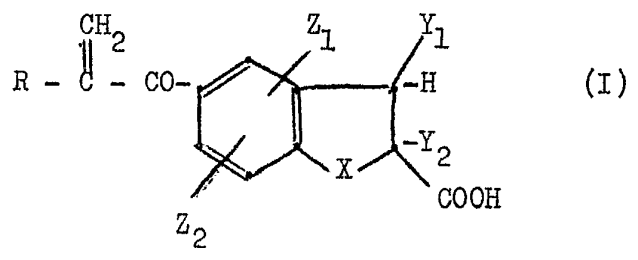
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS CARBOXILICOS HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza)

=.=

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

5. mola 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 conocían hasta el presente.

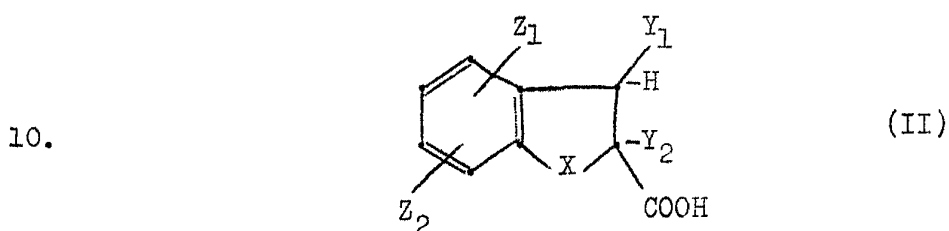
5. Como ahora se ha encontrado, los nuevos compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente junto a un elevado índice terapéutico. Con ayuda de ensayos standard [véase E.G. Stenger et. al., *Schweiz.med.Wochenschr.* 89, 1126 (1959)] se demostró que muestran acción diurética y salurética. Estas 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 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 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.

15. En los ácidos carboxílicos heterocíclicos de la fórmula general I Z_1 ocupa la posición 4 ó 6 y Z_2 la posición 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 hace reaccionar según Friedel-Crafts un compuesto de la fórmula general II,



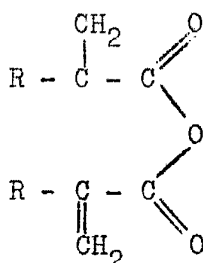
en la que

15. X, Y_1, Y_2, Z_1 y Z_2 tienen la significación indicada bajo 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



(IV)

5.

en las que

R tiene la significación indicada bajo la fórmula I, y

Q significa un halógeno

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

Como halógeno, Q es de preferencia cloro o bromo. Catalizadores apropiados para la reacción según Friedel-Crafts son por ejemplo, especialmente cloruro de aluminio y cloruro de estaño (IV), además cloruro de zinc, ácido sulfúrico concentrado, ácido fosfórico, ácido polifosfórico o ácido pirofosfórico. Los ácidos citados se utilizan ventajosamente cuando el agente de acilación es un anhídrido de ácido carboxílico. La reacción se realiza en un disolvente. Puede utilizarse como disolvente por ejemplo hidrocarburos alifáticos o cicloalifáticos, como heptano o ciclohexano, hidrocarburos nitrogenados, como nitrometano, nitrociclohexano o nitrobenzeno, o hidrocarburos halogena-

15.

20.



- dos, como tetracloruro de carbono, cloruro etilénico, cloruro metilénico, o-diclorobenceno, y además sulfuro de carbono. Como materias de partida de la fórmula general IV con un átomo de oxígeno como X son apropiados por ejemplo
5. compuestos, cuyos radicales Y_1 , Y_2 , Z_1 y Z_2 se corresponden con los grupos que se enumeran a continuación en 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 (1183)] y el ácido
10. 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, por ejemplo partiendo de 2-alil-fenoles substituidos, como sigue: Se oxida los 2-alil-fenoles substituidos con ácido peracético para formar
15. los 2-(2,3-epoxi-propil)-fenoles correspondientes y éste se transforma mediante calentamiento en los 2,3-dihidro-2-hidroximetil-benzofuranos correspondientes, que se oxidan con permanganato potásico para formar los ácidos 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílicos correspondientes. Por ejemplo se
20. prepara ácido 2,3-dihidro-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico partiendo de 2-alil-5-cloro-fenol sobre los productos intermedios 2-(2,3-epoxi-propil)-5-cloro-fenol y 2,3-dihidro-2-hidroximetil-6-cloro-benzofurano, según este procedimiento. Además, pueden también prepararse compuestos de la fórmula
25. general IV, al reducir ácido benzofuran-2-carboxílico even-



- tualmente substituido, por ejemplo con amalgama de sodio para formar el ácido 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico correspondiente. Por ejemplo se prepara según este procedimiento el ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico
5. partiendo del ácido 6-metil-benzofuran-2-carboxílico [véase K. von Auwers, *Ann.Chem.* 408, 255 (1955)].
- Las materias de partida de la fórmula general II con un átomo de azufre como X se pueden preparar en forma análoga mediante reducción de ácidos benzo[b]tiofen-2-carboxílicos substituidos correspondientes con amalgama de sodio .
10. De los ácidos benzo[b]tiofen-2-carboxílicos aquí necesarios algunos son conocidos, 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 preparables análogamente a los conocidos, por ejemplo mediante carboxilación de benzo[b]tiofenos substituidos correspondientes.
15. Además se obtiene ácidos benzo[b]tiofen-2-carboxílicos substituidos mediante condensación de o-halogenobenzaldehidos substituidos correspondiendo a la definición para Z_1 y Z_2
20. para formar 5-(o-helogenobenciliden)-rodaninas substituidas correspondientes y ebullición de las últimas con lejía de sosa y en caso necesario a continuación calentamiento con metilato sódico en dietilenglicol a aproximadamente 150-160°C [véase M.D. Castle, R.G. Plevoy e Y.C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* 1968, 1225-1227].
- 25.



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. Como otras formas unitarias de dosis
25. orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina,



- 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 eventualmente 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.
- 5.
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 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 se prensa la mezcla para formar 10.000 tabletas
- 15.
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 gragea. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 533,5 gramos de sacarina cristalizada, 20 gramos de goma laca, 75 gramos de goma arábiga, 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 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-
15. 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:
- Ácido 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 Celsi .

10. EJEMPLO 1

- 25.2 gramos de ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico se suspenden con 135 cc de nitrobenceno y se trata en el término de 30 minutos bajo agitación y refrigeración, en forma de porciones, con 69,5 gramos de
15. 10%. Se adiciona a gotas en el término de 30 minutos y a la misma temperatura, 25 gramos de cloruro 2-metilenbutirílico. Luego la mezcla reaccional se agita durante 5 horas en baño de hielo, y a continuación durante 16 horas a temperatura ambiente. Después se vierte la mezcla sobre
20. 500 gramos de hielo, se adiciona 50 cc de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter. La solución de éter se extrae con solución de bicarbonato sódico, esta solución acuosa se acidula con ácido clorhídrico a un pH de 1 y

se extrae con éter. El ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico obtenido tras evaporado del extracto de éter, se purifica mediante cromatografía en la columna, punto de fusión 100-104°.

5. EJEMPLO 2

Análogamente al Ejemplo 1 se acila ácido 2,3-dihidro-6-metil-benzofuran-2-carboxílico en nitrobenceno, en presencia de cloruro de aluminio con anhídrido de ácido 2-metilacrílico (véase T.K. Brotheaton, J. Smith. Jr. y 10. J.W. Lyrin J. Org. Chem. 26, 1283-4) para formar el ácido 2,3-dihidro-5-(2-metil-acrílil)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico. Punto de fusión 100-102°.

De forma análoga se preparan:



Tabla I

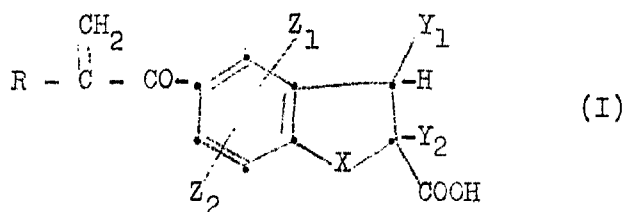
Ejemplo	R.	X	Z ₁	Z ₂	Y ₁	Y ₂	Punto de fusión	Cristaliza en
3	CH ₃ -	O	H	CH ₃ - (6)	H	H	124	benceno
5. 4	CH ₃ CH ₂ -	O	CH ₃ - (6)	CH ₃ - (7)	H	H	102-104	CCl ₄
5	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	O	H	CH ₃ - (6)	H	H	75	heptano
6	(CH ₃) ₂ CH-	O	H	CH ₃ - (6)	H	H	115-116	acetato de etilo
10. 7	CH ₃ CH ₂ -	O	H	CH ₃ - (6)	CH ₃ -	H	amorfo	-
8	CH ₃ CH ₂ -	O	H	F- (6)	H	H	113	ciclohexano benceno
9	CH ₃ CH ₂ -	O	H	CH ₃ CH ₂ - (6)	H	H	100-101	id.
15. 10	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	O	H	CH ₃ - (6)	H	H	79-80	heptano
11	CH ₃ CH ₂ -	O	Cl- (6)	CH ₃ - (7)	H	H	152-153	CCl ₄
12	CH ₃ CH ₂ -	S	Cl- (4)	H	H	H	155	nitrometano
20. 13	CH ₃ CH ₂ -	S	CH ₃ - (6)	H	H	H	105	acetato de etilo
14	CH ₃ CH ₂ -	S	-OCH ₂ CH ₃ (6)	H	H	H	118	nitrometano
15	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	O	CH ₃ - (6)	H	H	H	72	hexano
25. 16	CH ₃ CH ₂ -	O	H	Cl (7)	H	H	144	benceno
17	CH ₃ CH ₃ -	O	H	H	H	H	97,5	CCl ₄
18	CH ₃ CH ₃ -	O	H	CH ₃ -O- (6)	H	H	124	benceno



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

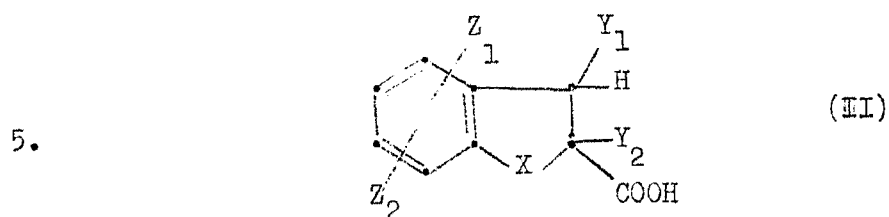


en la que

- 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

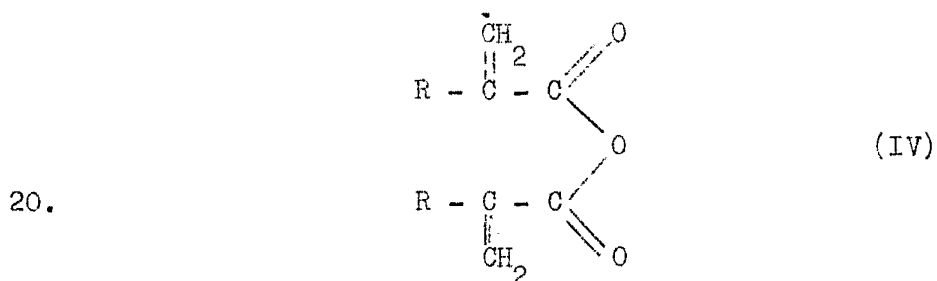


en la que

10. X, Y₁, Y₂, Z₁ y Z₂ tienen la significación indicada
bajo la fórmula I,
se hace reaccionar según Friedel-Crafts 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 donde

R tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

y

Q significa un halógeno,

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

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

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 de Mayo de 1969

p.a.

El suscrito
D. E.

El suscrito D. E. de la firma D. E. de la firma D. E.