

CAS 4-2878*

369702

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

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).

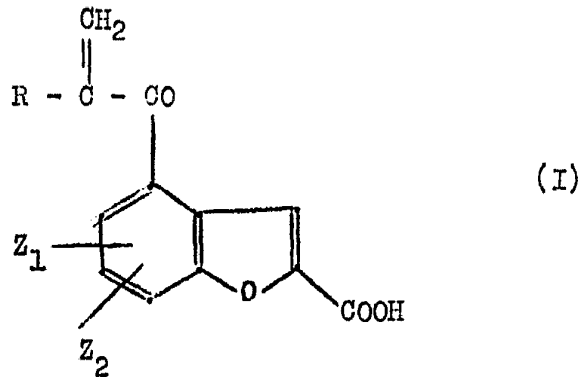
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos ácidos carboxílicos heterocíclicos, procedimiento para su preparación, medicamentos, que contienen a los nuevos compuestos, y su utilización.

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

POOR
QUALITY



en la que

5. R significa un grupo alquílico con 3 átomos de carbono a lo sumo y

Z_1 y Z_2 significan hidrógeno o grupos alquílicos o alcoxi con 2 átomos de carbono a lo sumo, cada uno,

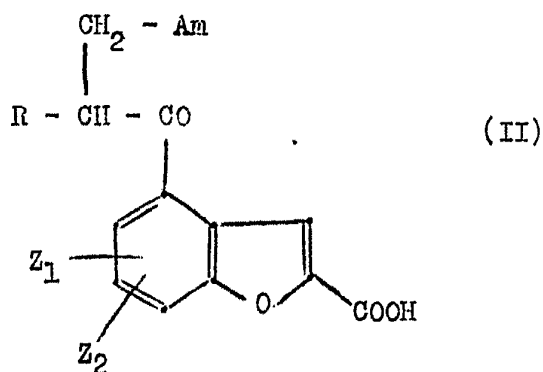
10. así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas no se conocían hasta el presente.

15. Como ahora se ha encontrado, los nuevos compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente. Muestran acción diurética y salurética. Estas propiedades caracterizan a estos compuestos como apropiados para el tratamiento de perturbaciones, que están condicionadas por la eliminación defectuosa de electrolitos, en especial de cloruro sódico. Tales perturbaciones son la causa de edemas e hipertonías. Los compuestos de la fórmula general I,

por ejemplo el ácido 6-metil-4-(2-metilenbutiril)-benzofuran-2-carboxílico y el ácido 6,7-dimetil-4-(2-metilenbutiril)-benzofuran-2-carboxílico, son capaces en la administración peroral en los perros de aumentar en forma significativa la eliminación de orina así como la eliminación de iones de sodio y de iones de cloro.

5. En los ácidos carboxílicos heterocíclicos de la fórmula general I, Z_1 ocupa la posición 5 ó 6 y Z_2 la posición 6 ó 7. R significa como grupo alquílico, el grupo metílico, etílico, propílico o isopropílico, y Z_1 y Z_2 como grupos alquílicos, el grupo metílico o etílico y como grupos alcoxi, el grupo metoxi o etoxi.

10. Para la preparación según la invención del compuesto de la fórmula general I se descompone un compuesto de la fórmula general II,



20. en la que

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

Am significa el radical de una base orgánica secundaria,

5. bajo desdoblamiento de una amina de la fórmula general III,



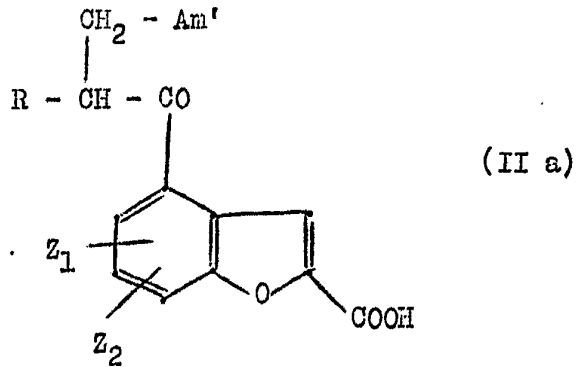
en la que

Am tiene la significación indicada bajo la fórmula II,

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

15. 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 ácido acético glacial o bien agua.

20. Como materias de partida de la fórmula general II se utilizan por ejemplo aquellas que corresponden más especialmente a la fórmula general IIa,

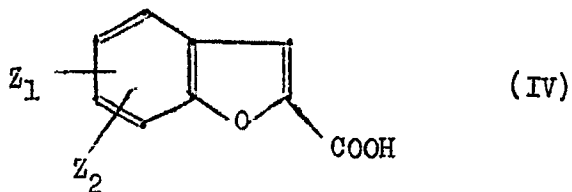


5. en la que

Am' significa un grupo dialquilamino inferior, como el grupo dimetilamino o dietilamino, además el grupo 1-pirrolidinílico, piperidino, hexahidro-1H-1-azapinílico o morfolino, y

10. R , Z_1 y Z_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

15. Materias de partida apropiadas de las fórmulas generales II y IIa son por ejemplo aquellos compuestos, cuyos radicales R , Z_1 y Z_2 se corresponden con los grupos que se indican a continuación en la fórmula I. Estas materias de partida pueden prepararse por ejemplo como sigue: se parte de ácidos carboxílicos de la fórmula general IV,

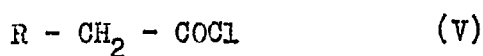


20.

en la que

Z_1 y Z_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

5. Estos compuestos se condensan según Friedel-Crafts con ayuda de cloruro de aluminio en nitrobenzeno con cloruros de ácido carboxílico de la fórmula general V,



en la que

R tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

10. para formar los derivados 4-alcanoílicos correspondientes. Tales derivados alcanoílicos son por ejemplos los derivados 4-acetilico, 4-propionilico, 4-butililico, 4-valerílico, o 4-isovalerílico del ácido benzofuran-2-carboxílico, que
15. están substituidos eventualmente mediante los radicales Z_1 y/o Z_2 en la posición 5 ó 6 o bien 6 ó 7. Los derivados 4-alcanoílicos citados se transforman a continuación con ayuda de formaldehído o paraformaldehído y una base orgánica secundaria en los compuestos de Mannich correspondientes
20. de las fórmulas generales II o bien IIIa.

Como ácidos carboxílicos de la fórmula general IV son apropiados por ejemplo los compuestos, cuyos radicales Z_1 y Z_2 se corresponden con los grupos, que se indican a

- continuación en la fórmula I. Tales compuestos se describen en la literatura, por ejemplo el ácido benzofuran-2-carboxílico [véase R. Fittig et al., Ann. Chem. 216, 162 (1883)], el ácido 5-metil-benzofuran-2-carboxílico [véase R. Andrisano y G. Pappalario, Gazz. chim. ital. 83, 108 (1953)], el ácido 6-metil-benzofuran-2-carboxílico [véase K. von Auwers. Ann. Chem. 408, 255 (1915)], el ácido 7-metoxi-benzofuran-2-carboxílico (véase R. Andrisano et al., Boll. sci. fac. chim. ind. 14, 96 (1956)) y el ácido 5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico [véase S. Tanaka, J. Am. Chem. Soc. 73, 872 (1951)]. Otros compuestos de este tipo pueden prepararse análogamente.
- 5.
- 10.

- Los nuevos ácidos carboxílicos heterocíclicos de la fórmula general I y 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 alcalinoterreos, carbonatos o bicarbonatos, trietanolamina o colina. Las dosis diarias se encuentran entre 1 y 20 mg/kg para animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas o tabletas, contienen como materia activa de preferencia 25-500 mg de un ácido carboxílico heterocíclico de la fórmula general I o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente. En las formas unitarias de dosis citadas asciende la parte en materia ac-
- 15.
- 20.
- 25.

- tiva de preferencia de 20 a 30%. Para la preparación de formas unitarias de dosis para la aplicación oral se combina la materia activa por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita;
5. 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 grageas.
10. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener todavía 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 este recubrimiento se
15. puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes.

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

- a) 1000 gramos de ácido 6-metil-4-(2-metilenbutiril)-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
- 20.
25. estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido silícico co-

coloidal y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una que pueden estar provistas eventualmente con ranuras de partición para afinar la dosificación.

5. b) Se prepara un granulado a partir de 1.000 gramos de ácido 6,7-dimetil-4-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico, 379 gramos de lactosa y la solución acuosa de 6 gramos de gelatina, que se mezcla tras el secado 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. 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
10. gramos de anhídrido silícico coloidal y 1,5 gramos de colorante y se seca. Las grageas obtenidas pesan 240 mg cada una y contienen 100 mg de materia activa cada una.
- 15.

20. 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 manera de realización. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1

- a) 2,0 gramos de ácido 6-metil-4-butiril-benzofuran-2-carboxílico se suspenden con 0,41 gramos de paraformaldehído y 0,82 gramos de clorhidrato de dimetilamina
5. en 20 cc de dioxano y se hierve a reflujo bajo agitación durante 6 horas. Luego se destila el dioxano a presión normal. Al residuo, el clorhidrato del ácido 6-metil-4-[2-dimetilamino-metil]-butiril-benzofuran-2-carboxílico
10. bruto se adiciona 20 cc de ácido acético glacial y 2,0 gramos de acetato sódico y la mezcla se agita durante 2 horas bajo reflujo. Luego se evapora en vacío el ácido acético glacial, el residuo se fija en 50 cc de agua y la mezcla se acidula con ácido clorhídrico concentrado a un pH de
15. 2-3. La suspensión de ácido nítrico se agita durante 1/2 hora a temperatura ambiente, luego se filtra por succión los cristales precipitados, se secan en vacío a 60° y recristalizan en benceno-éster etílico del ácido acético. El ácido 6-metil-4-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico obtenido funde a 168-169°.

20. El ácido 6-metil-4-butiril-benzofuran-2-carboxílico utilizado como material de partida se prepara como sigue:

b) 10,0 gramos de ácido 6-metil-benzofuran-2-carboxílico [véase K. von Auwers, Ann. Chem. 408, 255

(1915)] se suspenden en 30 cc de nitrobenzeno. La suspensión se trata en forma de porciones bajo refrigeración de hielo con 28,0 gramos de cloruro de aluminio, con lo que se detiene a una temperatura reaccional de 10°. Luego se adiciona a gotas en el término de 30 minutos a la misma temperatura, 9,0 gramos de cloruro butirílico. A continuación la mezcla se agita durante 24 horas a 25°, seguidamente se vierte sobre 300 gramos de hielo y 50 gramos de ácido clorhídrico concentrado y la suspensión clorhídrica se extrae dos veces con 300 cc de éter cada vez. Las soluciones de éter reunidas se lavan con agua y se extraen dos veces con 100 cc de solución saturada de bicarbonato sódico cada vez. El extracto de bicarbonato sódico se regula a un pH de 2-3 con ácido clorhídrico concentrado y la suspensión originada se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtra por succión los cristales precipitados, se lavan con agua y se disuelven en éster etílico del ácido acético. La solución de éster etílico del ácido acético se seca con sulfato magnésico exento de agua y se concentra en vacío. La recristalización fraccionada del residuo en éster etílico del ácido acético-dioxano produce junto al ácido 6-metil-5-butilil-benzofuran-2-carboxílico, el ácido 6-metil-4-butilil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 211-212° (en éster etílico del ácido acético-dioxano).

EJEMPLO 2

- a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 2,5 gramos de ácido 5-metil-4-butiril-benzofuran-2-carboxílico con 0,6 gramos de paraformaldehído y 1,2 gramos de clorhidrato de dimetilamino, el clorhidrato de ácido 5-metil-4-[2-(dimetilamino-metil)-butiril]-benzofuran-2-carboxílico bruto que con 3,0 gramos de acetato sódico y 30 cc de ácido acético glacial se transforma en el ácido 5-metil-4-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 165-166° (en éster etílico del ácido acético).

El compuesto de partida, el ácido 5-metil-4-butiril-benzofuran-2-carboxílico, se prepara como sigue:

- b) 25,3 gramos de ácido 5-metil-benzofuran-2-carboxílico [véase R.Andrisano y G.Pappalario, Gazz. chim. ital. 83, 108 (1953)] se suspenden en 100 cc de nitrobenzono y se enfría a 0°. A esta suspensión se adiciona 70,0 gramos de cloruro de aluminio pulverizado en forma de porciones, de forma que la temperatura reaccional no rebase los 10°. Luego se adiciona a gotas a la misma temperatura 20,0 gramos de cloruro butirílico. La mezcla reaccional se agita durante 64 horas a temperatura ambiente y a continuación 6 horas a 60°. Luego la masa reaccional se vierte sobre una mezcla de 400 gramos de hielo y 100 cc de ácido clorhídrico

- concentrado y la suspensión clorhídrica se extrae dos veces con 250 cc de éter cada vez, el extracto de éter se lava con 200 cc de agua y se sacude luego dos veces con 100 de solución de bicarbonato sódico concentrada, cada vez. Las soluciones de bicarbonato sódico reunidas se regulan a un pH de 2-3 con ácido clorhídrico concentrado. Luego la suspensión originada se extrae dos veces con 200 cc de éter cada vez, la fase de éter se seca tras lavado con agua, con sulfato sódico y se concentra. El residuo se puede separar en dos fracciones mediante cromatografía de elución en una columna de 500 gramos de gel silíceo con el eluyente benceno-éter-ácido acético glacial (95:4:1) conteniendo la primera el ácido 4-butiril-5-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 143-146° (en éster etílico del ácido acético).
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 3

- Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 3,0 gramos de ácido 7-metoxi-4-butiril-benzofuran-2-carboxílico con 2,6 gramos de paraformaldehído y 5,3 gramos de clorhidrato de dimetilamina en 90 cc de dioxano, el clorhidrato de ácido 7-metoxi-4-[2-(dimetilamino-metil)-butiril]-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 7,0 gramos de acetato sódico en 70 cc de ácido acético glacial se transforma en el ácido 7-metoxi-4-(2-metilen-butiril)-ben-
- 20.

zofuran-2-carboxílico de punto de fusión 195^o (en etanol-agua).

5. El ácido 7-metoxi-4-butililbenzofuran-2-carboxílico utilizado como compuesto de partida, de punto de fusión 224^o (en éster etílico del ácido acético-benceno) se prepara análogamente al ejemplo 1 b) a partir de 15,0 gramos de ácido 7-metoxi-benzofuran-2-carboxílico [véase R. Andriano et al., Boll, sci. fac. chim. ind. 14, 96 (1956)] con 12,4 gramos de cloruro butirílico y 38,4 gramos de cloruro de aluminio en 50 cc de nitrobenceno.
- 10.

EJEMPLO 4

15. a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 10,0 gramos de ácido 6,7-dimetil-4-butililbenzofuran-2-carboxílico con 1,64 gramos de paraformaldehído y 3,3 gramos de clorhidrato de dimetilamina, el clorhidrato de ácido 6,7-dimetil-4-[2-(dimetilamino-metil)-butiril]-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 10,0 gramos de acetato sódico y 100 cc de ácido acético glacial se transforma en el ácido 6,7-dimetil-4-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 200-202^o (en benceno-éster etílico del ácido acético).
- 20.

El ácido 6,7-dimetil-4-butilil-benzofuran-2-carboxílico utilizado como material de partida se prepara

como sigue:

- b) 45,0 gramos de 2,3-dimetil-fenol y 50,0 gramos de ácido málico se pulverizan y se mezclan a fondo; la mezcla se trata con 100 cc de ácido sulfúrico concentrado y se calienta lentamente bajo agitación de forma que la temperatura reaccional asciende a 130° después de 30 minutos. La solución se mantiene durante otros 30 minutos a esta temperatura, luego se vierte sobre 1 kg de hielo y la suspensión originada se agita durante 30 minutos. Los cristales precipitados se filtran por succión y recristalizan en etanol. Se obtiene 7,8 dimetil-cumarina de punto de fusión 128-130°.
- 5.
- 10.
- c) 34,8 gramos de la 7,8-dimetil-cumarina obtenida según b) se disuelven en 60 cc de cloroformo. Se adiciona a gotas a esta solución bajo agitación y ocasionalmente refrigeración con hielo, una solución de 32,5 gramos de bromo en 20 cc de cloroformo de forma que la temperatura reaccional ascienda a 20-25°. La mezcla se agita otros 20 minutos a temperatura ambiente y a continuación se evapora totalmente en vacío el cloroformo. El residuo se adiciona en forma de porciones a una suspensión de 90,0 gramos de hidróxido potásico en 300 cc de etanol y la temperatura reaccional se mantiene mediante refrigeración de hielo entre 30 y 40°. La mezcla se agita a continuación durante 30 minutos a 40° y durante 30 minutos a 80° y luego se vier
- 15.
- 20.
- 25.

te sobre 2 litros de agua helada. La solución alcalina, acuosa se lava dos veces con 400 cc de éter cada vez y se regula a un pH de 2-3 con ácido clorhídrico concentrado. La suspensión obtenida se agita durante 1/2 hora a tempe-

5. ratura ambiente. Los cristales precipitados se filtran por succión y recristalizan en etanol. Se obtiene el ácido 6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 237-239°.

10. d) Análogamente al Ejemplo 1 b) se prepara a partir de 23,0 gramos del ácido carboxílico obtenido bajo c), con 20,0 gramos de cloruro butirílico y 60,0 gramos de cloruro de aluminio en 80 cc de nitrobenceno, el ácido 6,7-dimetil-5-butiril-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 207-208° (en etanol).

15. EJEMPLO 5

20. a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 5,0 gramos de ácido 6-etil-4-butiril-benzofuran-2-carboxílico con 1,09 gramos de paraformaldehído y 2,10 gramos de clorhidrato de dimetilamina, el clorhidrato de ácido 6-etil-4-[2-(dimetilamino-metil)-butiril]-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con 5,0 gramos de acetato sódico y 50 cc de ácido acético glacial se transforma en el ácido 6-etil-4-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de

punto de fusión 145-146° (en benceno-éster etílico del ácido acético).

El ácido 6-etil-4-butiril-benzofuran-2-carboxílico utilizado como material de partida se prepara como sigue:

5. b) 50,0 gramos de m-etilfenol, 55,0 gramos de ácido málico y 100 cc de ácido sulfúrico concentrado se calientan bajo agitación paulatinamente a 130° y se agita durante 20 minutos a esta temperatura. Luego, la mezcla reaccional se vierte sobre 2 kg de hielo y se extrae con 500 cc de éter cada vez. El extracto de éter se lava con 200 cc de agua y con 200 cc de solución acuoso-concentrada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo, la 7-etilcumarina bruta, se utiliza como producto bruto.

10. c) 30,4 gramos de 7-etil-cumarina se disuelven en 40 cc de cloroformo y se trata en forma de porciones bajo agitación con 29,0 gramos de bromo en 20 cc de cloroformo. La temperatura de la mezcla reaccional se mantiene bajo refrigeración ocasional con un baño de hielo entre 20 y 25°. A continuación se agita la mezcla reaccional durante 20 minutos a temperatura ambiente y se evapora en vacío de trompa de agua a 50°. El residuo se introduce en forma de porciones en una solución de 80,0 gramos de hidróxido potásico en 160 cc de etanol, que se calienta a 30° y

- la temperatura reaccional se mantiene a 30-40° al enfriar. A continuación la mezcla reaccional se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 30 minutos a 80° y se vierte sobre un litro de agua helada. La solución, alcalina, acuosa
5. se lava dos veces con 300 cc de éter cada vez, se acidula con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 2-3 y se succiona el producto bruto precipitado. El producto bruto recristaliza en etanol y se seca en vacío a 80°, con lo cual el ácido 6-etil-benzofuran-2-carboxílico obtenido funde a 152-154°.
10. b) Análogamente al ejemplo 1 b) se obtiene a partir de ácido 6-etil-benzofuran-2-carboxílico con cloruro de ácido butírico y cloruro de aluminio en nitrobenceno, el ácido 6-etil-4-butiril-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 197-199° (en benceno-éster etílico del ácido acético) junto con el ácido
15. 6-etil-5-butiril benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 152-153°, del que se separa mediante recristalización fraccionada en éster etílico del ácido acético.

EJEMPLO 6

- Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de
20. 6,5 gramos de ácido 5-metoxi-4-butiril-benzofuran-2-carboxílico con 1,0 gramos de paraformaldehído y 2,5 gramos de clorhidrato de dimetilamina, el clorhidrato de ácido 5-metoxi-4-[2-(dimetilamino-metil)-butiril]-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con

5,0 gramos de acetato sódico en 50 cc de ácido acético glacial se transforma en el ácido 5-metoxi-4-(2-metilen-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 139-141° (en benceno).

5. El ácido 5-metoxi-4-butiril-benzofuran-2-carboxílico utilizado como material de partida de punto de fusión 202-203° (en etanol) se prepara análogamente al Ejemplo 1 b) a partir de 20,0 gramos de ácido 5-metoxibenzofuran-2-carboxílico [véase S. Tanaka, J. Am. Chem. Soc. 73, 872 (1951)]
10. con 17,0 gramos de cloruro butirílico y 40,0 gramos de cloruro de aluminio en 75 cc de nitrobenceno.

EJEMPLO 7

15. 1,8 gramos de ácido 6-metil-4-(3-metil-butiril)-benzofuran-2-carboxílico se suspenden con 0,7 gramos de paraformaldehído y 2,2 gramos de clorhidrato de dimetilamina en 10 cc de metanol. Luego se destila el metanol a presión normal y la mezcla reaccional se calienta a continuación durante 8 horas a 150°. La masa fundida originada, que consta del clorhidrato del ácido 6-metil-4-(3-
20. metil-2-dimetilaminometil-butiril)-benzofuran-2-carboxílico bruto, se deja enfriar. Luego se adiciona 3,0 gramos de acetato sódico exento de agua y 30 cc de ácido acético glacial y la solución originada se agita durante 2 horas bajo reflujo. Luego se destila el ácido acético glacial,

el residuo se trata con 50 cc de agua y se regula a un pH de 3 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita para completar la cristalización, los cristales se filtran por succión, se lavan con 50 cc de agua y se secan en vacío.

5. El ácido 6-metil-4-(2-metilen-3-metil-butiril)-benzofuran-2-carboxílico recristalizado en benceno funde a 155-156°.

10. El ácido 6-metil-4-(3-metil-butiril)-benzofuran-2-carboxílico utilizado como material de partida se prepara análogamente al ejemplo 1 b) a partir de ácido 6-metil-benzofuran-2-carboxílico [véase K. von Auwers, Ann.Chem. 408 255 (1915)] con cloruro isovalerílico y cloruro de aluminio en nitrobenzono. El producto bruto, el ácido 6-metil-5-(3-metil-butiril)-benzofuran-2-carboxílico se obtiene junto con el ácido 6-metil-4-(3-metil-butiril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 192-193°, que se separan uno de otro mediante cristalización fraccionada en éster etílico del ácido acético.
- 15.

EJEMPLO 8

20. Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 2,0 gramos de ácido 6-metil-4-propionil-benzofuran-2-carboxílico con 0,6 gramos de paraformaldehído y 1,4 gramos de clorhidrato de dimetilamina, el clorhidrato de ácido 6-metil-4-(2-dimetil-aminometil-propionil)-benzofuran-2-carboxílico bruto, que con acetato sódico en ácido acético glacial

se transforma en el ácido 6-metil-4-(2-metilenpropionil)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 182-183° (en benceno).

- El ácido 6-metil-4-propionil-benzofuran-2-carboxílico utilizado como material de partida se prepara análogamente al ejemplo 1 b) a partir de ácido 6-metilbenzofuran-2-carboxílico [véase K. von Auwers, Ann.Chem. 408, 255 (1915)] con cloruro propionílico y cloruro de aluminio en nitrobenceno. Mediante cristalización fraccionada en dióxano-éster etílico del ácido acético se obtiene el ácido 6-metil-4-propionil-benzofuran-2-carboxílico, que funde a 231-233°.

EJEMPLO 9

- Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 1,0 gramos de ácido 6-metil-4-valeril-benzofuran-2-carboxílico con 0,3 gramos de paraformaldehído y 0,8 gramos de clorhidrato de dimetilamina, el clorhidrato bruto del ácido 6-metil-4-(2-dimetil-amino-metil-valeril)-benzofuran-2-carboxílico, que con acetato sódico en ácido acético glacial se transforma en el ácido 6-metil-4-(2-metilen-valeril)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 165-166° (en benceno).

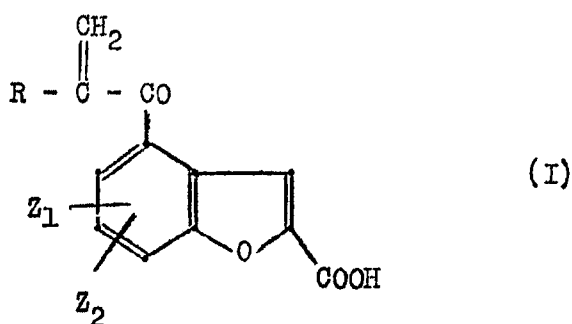
El ácido 6-metil-4-valeril-benzofuran-2-carboxílico utilizado como material de partida se prepara análoga-

mente al Ejemplo 1 b) a partir de ácido 6-metil-benzofuran-2-carboxílico [véase K. von Auwers, Ann.Chem. 408, 255 (1915)] con cloruro valerílico y cloruro de aluminio en nitrobeneno. El ácido 6-metil-4-valeril-benzofuran-2-carboxílico
5. obtenido mediante cristalización fraccionada en metil-etil-cetona funde a 193-195°.

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran como no divulgadas ni practicadas en España las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente suiza nº 10.967/68 del 22-7-68.

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



10.

en la que

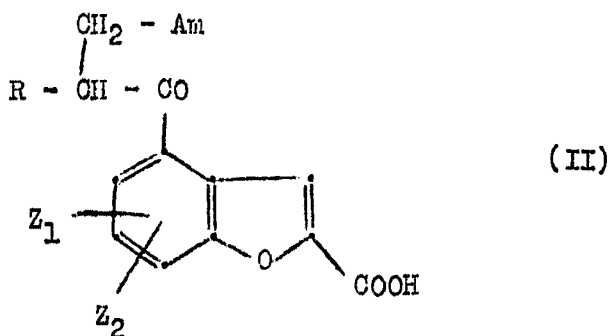
R significa un grupo alquílico con 3 átomos de carbono a lo sumo, y

Z₁ y Z₂ significan hidrógeno o grupos alquílicos o

15.

alcoxi con 2 átomos de carbono a lo sumo cada uno,

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



en la que

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

Am significa el radical de una base orgánica secundaria,

10.

bajo desdoblamiento de una amina de la fórmula general III,



en la que

Am tiene la significación indicada bajo la fórmula II,

15.

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.

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 24 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 21 de Julio de 1969

p.a.

JAIMÉ ISERN

P. P.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ