

7047
= 2 =



383633

en la que

X significa oxígeno o azufre,

Y significa hidrógeno o el grupo metílico,

Z₁ significa halógeno hasta el grupo atómico 17,

5.

el grupo metílico o metoxi,

Z₂ significa hidrógeno o el grupo metílico y

R₁ y R₂ significan el grupo metílico o etílico,

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

10.

Como ahora se ha encontrado, los nuevos compuestos en especial el ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-5-oxo-1-butenil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico, el ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6-cloro-benzo

15.

[b]tiofen-carboxílico, poseen propiedades valiosas farmacológicamente junto a un índice terapéutico elevado. Con ayuda de ensayos estandar (véase E.G. Stenger et al., Schweiz. med. Wochenschr. 89 1126 (1959)) se demostró que presentan una acción diurética y salurética. Estas propiedades caracterizan a los nuevos compuestos

20.

como apropiados para el tratamiento de perturbaciones, que son ocasionadas por precipitación defectuosa de electrolitos. y en especial de cloruro sódico. Tales perturbaciones son la causa de edemas e hipertonías.

25.

Los compuestos de la fórmula general I Z₁ y Z₂ ocupan la posición 4, 6 o 7..

Los compuestos de la fórmula general I se prepa

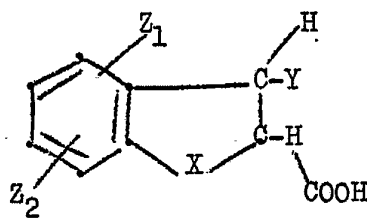
4473
= 4 =



383633

150°C de preferencia en el punto de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolventes utilizada. Las materias de partida de la fórmula general II pueden prepararse por ejemplo cuando se condensa en un disolvente, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, un compuesto de la fórmula general IIb

10.



(II b)

en la que

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

15.

con un éter diclorometil-alquílico. Por ejemplo se utiliza el éter diclorometil-metílico y nitrobenzeno en presencia de cloruro de aluminio en el procedimiento. Un compuesto descrito en la literatura, que cae bajo la fórmula general II, es el ácido 2,3-dihidro-6-metoxi-benzofuran-2 carboxílico [véase W. Will y P. Beck, Chem. Ber. 19,

20.

1783 (1886)]. Otros compuesto de este tipo IIb pueden prepararse análogamente.



1383633

- Las nuevas materias activas o sus sales tolerables farmacéuticamente se administran de preferencia peroralmente. Para la formación de sal puede utilizarse bases inorgánicas u orgánicas, como por ejemplo hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos o bicarbonatos, trietanolamina o colina. Las dosis diarias oscilan entre 1 y 50 mg/kg para animales de sangre caliente. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, contienen de preferencia de 5 a 100 mg de una materia activa según la invención, es decir de 20 a 90% del compuesto de la fórmula general I. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con un vehículo sólido en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz 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 pueden contener todavía por ejemplo, goma arábiga, talco y/o hidróxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A este recubrimiento se pueden adicionar colorantes, por ejemplo, para determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras formas orales unitarias de dosis son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina, así como las cápsulas cerradas, blandas, de gelatina y un plastificante, como



383633

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

5. blandas, se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde se puede adicionar asimismo estabilizadores.

Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas, grageas o cápsulas:

10. a) 100 g de 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico se mezclan con 550 g de lactosa y 292 g de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución acuosa de 8 g de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60 g de almidón de patata,
15. 60 g de talco, 10 g de estearato magnésico y 20 g de anhídrido silícico 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 hendiduras de partición para afinar la dosificación.
20. c) A partir de 1000 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico, 379 g lactosa y la solución acuosa de 6 g de gelatina se prepara un granulado, que se mezcla tras el secado con 10 g de anhídrido silícico coloidal, 40 g de talco, 60 g de almidón de patata y
25. 5 g de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 nú-

7
383633



cleos de gragea. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 533,5 g de sacarosa cristalina, 20 g de goma laca, 75 g de goma arábiga, 250 g de talco, 20 g de anhídrido silícico coloidal y 1,5 g de colorante y se secan.

5. Las grageas obtenidas pesan 240 mg cada una y contienen 100 mg cada una de materia activa.

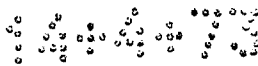
c) Para preparar 1000 cápsulas con 100 mg de sustancia activa cada una, se mezclan 100 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico con 9,5 g de talco y 0,5 g de estearato magnésico, y la mezcla se tamiza por un tamiz (por ejemplo tamiz IV según Ph. Helv. V) y se llenan homogéneamente cápsulas del tamaño 0.

En calidad de materia activa para las tabletas, cápsulas y grageas, pueden utilizarse asimismo las mismas dosis de los compuestos siguientes:

ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6-clorobenzo[b]tiofen-2-carboxílico,

ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico.

Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la preparación de los compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, sin embargo, no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



383633



EJEMPLO 1

5. a) Una mezcla de 2,0 g de ácido 2,3-dihidro-5-formil-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico, 35 cc de tolueno, 13 cc de ácido acético glacial, 2,0 g de acetona acética y 0,5 cc de piperidina se hierve a reflujo durante 2 horas y media. De ello se destila el agua originada en la reacción durante destilación azeotrópica. Luego se enfría la mezcla reaccional, se trata con 100 cc de éter, la solución etérica se lava con 50 cc de ácido clorhídrico 1-n, dos veces con 50 cc de agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo vacío. El residuo recristaliza en benceno, después de lo cual el ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico puro funde a 132-134°; rendimiento 0,9 g, 30% del valor teórico.

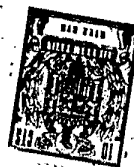
10.

15.

El ácido 2,3-dihidro-5-formil-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico necesario como materia de partida se prepara como sigue:

20. b) 45,0 g de 2,3-dimetil-fenol- y 50,0 g de ácido málico se pulverizan y mezclan a fondo; la mezcla se trata con 100 cc de ácido sulfónico concentrado y se calienta cuidadosamente bajo agitación, de forma que la temperatura reaccional asciende a 130° después de 30 minutos. La solución se mantiene durante unos 30 minutos a esta temperatura,

25. luego se vierte sobre un kilogramo de hielo y la suspensión



383633

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. c) 34,8 g de la 7,8-dimetil-cumarina obtenida se disuelven en 60 cc de cloroformo. Se adiciona a gotas a esta solución bajo agitación y refrigeración ocasional con hielo una solución de 32,5 g de bromo en 20 cc de cloroformo, de forma que la temperatura reaccional asciende a 20-25°. La mezcla se agita durante otros 20 minutos a temperatura ambiente
10. y a continuación se evapora totalmente el cloroformo en vacío. Se adiciona al residuo en forma de porciones una suspensión de 90,0 g 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
15. luego se vierte sobre 2 litros de agua helada. La solución alcalina-acuosa se lava dos veces con 400 cc de éter cada vez, se regula con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 2-3 y la suspensión obtenida se agita durante media hora a
20. temperatura ambiente. Los cristales precipitados se succionan y recristalizan en etanol. Se obtiene el ácido 6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 237-239°.
25. d) 37,8 g del ácido carboxílico obtenido según c) se disuelven en 500 cc de solución de bicarbonato sódico acuosa, saturada y la solución se enfría a 5° en baño de hielo.



383633

- Se adiciona 500,0 g de amalgama sódica al 5%, la mezcla reaccional se elimina después de dos 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 lo filtrado se regula a un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado originado se filtra, se lava con 300 cc de agua y se seca. El ácido 2,3-dihidro-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico obtenido funde, tras recristalización en etanol, a 182°.
- 5.
10. e) 5,0 g del ácido carboxílico obtenido según d) se enfrían a 0° en 13 cc de nitrobenzono y se adiciona en forma de porciones bajo fusión de humedad a la solución enfriada de 0 a 10°, 10,5 g de cloruro aluminico. A continuación se adiciona en forma de gotas de 0 a 3° en el término de 20 minutos, 4,0 g de éter diclorometil-metílico. Luego la mezcla se calienta a 20° se agita durante 30 minutos y a continuación se vierte cuidadosamente sobre 500 g de hielo. La suspensión acuosa obtenida se extrae dos veces con 250 cc de éster etílico de ácido acético cada vez. Luego la solución éster etílico del ácido acético, se sacude dos veces con 100 cc de solución de bicarbonato sódico acuosa concentrada, cada vez. La solución de bicarbonato sódico se regula a un pH de 2 con ácido clorhídrico 4-n, el ácido carbónico bruto precipitado, se filtra por succión, se seca en vacío a 60° y recristaliza en benceno-etanol. Se obtiene 2,5- g de ácido 2,3-dihidro-5-formil-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico
- 15.
- 20.
- 25.



383633

de punto de fusión 194-196^o; rendimiento 45% del valor teórico.

EJEMPLO 2

5. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtienen a partir de 1,6 g de ácido 2,3-dihidro-4-metil-5-formil-benzofuran-2-carboxílico con 1,6 g de acetona acetilica y 0,3 cc de piperidina y 27 cc de tolueno y 11 cc de ácido acético glacial, el ácido 2,3-dihidro-4-metil-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 139-141^o (en benceno)= rendimiento 1,0 g, 48% del valor teórico.
- 10.

El ácido 2,3-dihidro-4-metil-5-formil-benzofuran-2-carboxílico necesario como materia de partida se prepara como sigue:

15. b) Una suspensión de 11 g de 2-metil-6-hidroxi-benzaldehído [véase O. Anselmino, Chem.Ber. 50, 395 (1917)] y 11 g de carbonato potásico exento de agua en 40 cc de metiletilacetona se agita, se hierve bajo reflujo y se tratan en forma de gotas en el término de 15 minutos con 20 g de éster dietílico de ácido bromomalónico. A continuación se hierve y agita la mezcla reaccional durante otras 3 horas y se la concentra luego en vacío. Al residuo se adiciona una solución de 10 g de hidróxido potásico en 8 cc de agua y 80 cc de etanol. La mezcla se hierve a reflujo durante 2 horas, se enfría, se adiciona a 100 cc de agua y el etanol se evapora en vacío.
- 20.



383633

La solución alcalino-acuosa que permanece se acidifica con ácido sulfónico al 20% a un pH de 2-3. El producto bruto cristalino precipitado se filtra, se lava con éter, se seca en vacío a 60° y recristaliza en benceno, después de lo cual el ácido 4-metil-benzofuran-2-carboxílico puro funde a 189-191°.

5.

c) Análogamente al ejemplo 1 d) se obtiene a partir de 37,8 g de ácido 4-metil-benzofuran-2-carboxílico y 500,0 g de amalgama de sodio al 5%, el ácido 2,3-dihidro-4-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 157-159°.

10.

d) A partir de 3,5 g de ácido carboxílico obtenido según e) se obtiene análogamente al ejemplo 1 e) con 3,5 g de éter diclorometil-metílico, 8 g de cloruro aluminico en 15 cc de nitrobenceno, el ácido 2,3-dihidro-4-metil-5-formil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 196-198° (en benceno-etanol); rendimiento 1,6 g 40% del valor teórico.

15.

EJEMPLO 3

a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 6,0 g de ácido 2,3-dihidro-5-formil-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, 5,0 g de acetona acética 1 g de piperidina en 125 cc de tolueno y 30 cc de ácido acético glacial, el ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 175-176°; rendimiento 4,3 g, 53% del valor teórico.

20.



383633

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

- b) 35,0 g de ácido 6-metil-benzofuran-2-carboxílico
5. [véase K. von Auwers, Ann. Chem. 408, 255 (1915)] se disuelven en 500 cc de solución acuoso-saturada de bicarbonato sódico y la solución se enfría a 5° en baño de hielo. Se adiciona 500 cc de amalgama de sodio al 5°, la mezcla reaccional se elimina después de 2 horas del baño de hielo y se
10. deja reposar durante 24 horas a 20°. A continuación la solución de mercurio se separa, se filtra y lo filtrado se regula a un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado originado 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°.
- 15.
- 20.
- c) Análogamente al ejemplo 1 e) se obtiene a partir de 18,0 g del ácido carboxílico preparado según b), 16 g de éter diclorometílico-metílico, 40 g de cloruro de aluminio en 50 cc de benceno, el ácido 2,3-dihidro-5-formil-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 165-167° (en etanol); rendimiento 12 g, 57% del valor teórico.



383633

EJEMPLO 4

5. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtienen a partir de 3,7 g de ácido 2,3-dihidro-5-formil-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico, 3,5 g de acetona acetilica y 0,7 g de piperidina en 70 cc de tolueno y 27 cc de ácido acético glacial, el ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 102-105° (en benceno); rendimiento 1,6 g, 32% del valor teórico.

10. El ácido 2,3-dihidro-5-formil-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico utilizado como producto de partida se prepara como sigue:

15. b) Análogamente al ejemplo 1 e) se obtiene a partir de 70 g de ácido 2,3-dihidro-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico [véase W. Will y P. Beck, Chem. Ber. 19, 1783 (1886)], 74 g de éter diclorometil-metílico y 140 g de cloruro de aluminio en 200 cc de nitrobenceno, el ácido 2,3-dihidro-5-formil-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 212-214° (en éster etílico del ácido acético-dioxano); rendimiento 38 g, 48% del valor teórico.

20. EJEMPLO 5

Análogamente al ejemplo 1 a), se obtiene a partir de 6,5 g de ácido 2,3-dihidro-5-formil-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico, 6,5 g de 2,4-hexandiona y 1,5 cc de piperidina en 130 cc de tolueno y 40 cc de ácido acético glacial,



383633

o ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-pentenil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 125-129° (en benceno)= rendimiento 4,7 g, 50% del valor teórico.

EJEMPLO 6

5. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 4,0 g de ácido 2,3-dihidro-5-formil-6-clorobenzo[b]tiofen-2-carboxílico 3,5 g de acetona acética y 0,7 cc de piperidina en 70 cc de tolueno y 27 cc de ácido acético glacial, el ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 155-157° (en benceno-éster etílico del ácido acético); rendimiento 2,7 g, 50% del valor teórico.
- 10.

El producto de partida, el ácido 2,3-dihidro-5-formil-6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico, se prepara como sigue:

15.

- b) Una mezcla de 96 g de rodamina, 169 g de acetato sódico exento de agua y 450 cc de ácido acético glacial, se calienta a 10°. A la solución formada se deja afluir 126 g de 2,4-dicloro-benzaldehido, disuelto en 225 cc de ácido acético glacial. Se origina una papilla, que se hierve a reflujo durante 30 minutos. La mezcla caliente se vierte en 6 litros de agua. La 5-(2,4-dicloro-benziliden)-rodamina precipitada se succiona y se lava con agua.
- 20.



383633

El producto neto obtenido se deslía en 2 litros de hidróxido sódico acuoso al 5%, en el que se calienta. De la solución enfriada precipitan trazas de 2,4-diclorobenzal

5. de hido que se filtran. A lo filtrado se adiciona rápidamente ácido clorhídrico concentrado en exceso, se enfría de nuevo y el ácido 2,4-dicloro-alfa-mercapto-cinámico precipitado se filtra. El ácido se fija en éter, la solución eté-rica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El resí-
 10. duo se calienta con 1350 cc de dietilenglicol y 117 g de metilato sódico a 150-160° (temperatura interior) y se agi-
 ta durante una hora a esta temperatura. De ello se destila metanol. Luego la mezcla se vierte sobre 5 kg de hielo y se regula ácido congo con ácido clorhídrico. El ácido 6-
 15. -cloro-dibenzo[b]tiofen-2-carboxílico precipita, se filtra y recristaliza en dioxano-acetato de etilo, punto de fusión 283°.

c) 40,4 g del ácido carboxílico según b) se reducen análogamente al ejemplo 1 d) con 500 g de amalgama de sodio acuosa al 5% para formar ácido 2,3-dihidro-6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 196-198°.

d) Análogamente al ejemplo 1 e) se obtiene a partir de 16,8 g de ácido 2,3-dihidro-6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carbo-
 xílico con 14 g de éter diclorometil-metílico en presencia de 31,6 g de cloruro aluminico en 42 cc de nitrobenzeno, el
 20. ácido 2,3-dihidro-5-formil-6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxí-
 25.

383633



lico de punto de fusión 167-170° (en éster etílico del ácido acético); rendimiento 7,9 g, 42% del valor teórico.

EJEMPLO 7

5. a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 1,9 g de ácido 2,3-dihidro-4-cloro-5-formil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico con 2 cc de acetona stílica y 0,5 cc de piperidina en 40 cc de tolueno y 15 cc de ácido acético glacial, el ácido 2,3-dihidro-4-cloro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 184-186° (en éster etílico del ácido acético-dioxano); rendimiento 1,1 g, 44% del valor teórico.

El producto de partida, el ácido 2,3-dihidro-4-cloro-5-formil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico, se prepara como sigue:

15. b) Análogamente al ejemplo 6 b) se obtiene a partir de 126 g de 2,6-diclorobenzaldehido y 96 g de rodamina, la 5-(2,6-dicloro-benciliden)-rodamina, bruta, que mediante 10 horas de ebullición con lejía de sosa se hidroliza directamente para formar el ácido 1-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 257-259° (en etanol).
20. c) 40,4 g del ácido carboxílico obtenido según b) se reducen en 500 g de malgama de sodio al 5° acuosa análogamente al ejemplo 1 d) para formar el ácido 2,3-dihidro-4-



383633

-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 158-160° (en benceno).

- d) Análogamente al ejemplo 1 e), se obtiene a partir de 16,8 g de ácido 2,3-dihidro-4-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico con 14 g de éter diclorometil-metílico en presencia de 31,6 g de cloruro de aluminio en 42 cc de nitro benceno, el ácido 2,3-dihidro-4-cloro-5-formil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 186-188° (en éster etílico del ácido acético); rendimiento 7,9 g, 42% del valor teórico.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 8

- a) Análogamente al ejemplo 1 a) se obtienen 5,0 g de ácido 2,3-dihidro-3,6-dimetil-5-formilbenzofuran-2-carboxílico con 8 cc de acetona acética y 2 cc de piperidina en 80 cc de tolueno y 30 cc de ácido acético glacial, el ácido 2,3-dihidro-3,6-dimetil-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 156-158° (en ácido acético glacial). El rendimiento asciende a 5,5 g (80%).
- 15.

El producto de partida, el ácido 2,3-dihidro-3,6-dimetil-5-formil-benzofuran-2-carboxílico, se prepara como sigue.

20.

- b) 15,2 g de ácido 2,3-dihidro-3,6-dimetil-benzofuran-2-carboxílico [véase K. Fries, C. Fickewirth, Ann. Chem.



383633

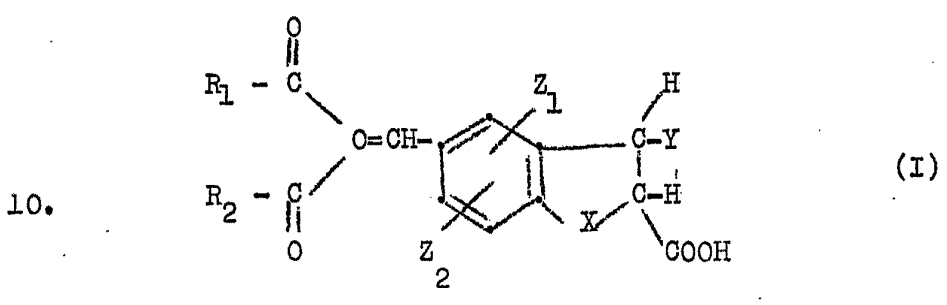
- 362, 49 (1908)] se deslíen con 40 cc de nitrobenzeno. A esta mezcla se adiciona en porciones bajo refrigeración 32 g de cloruro de aluminio exento de agua y pulverizado, de forma que la temperatura no rebase los 10°. A continuación la mezcla reaccional se enfría a 0° y se adiciona a gotas en el término de 30 minutos 14 g de éter diclorometil-metílico. La suspensión se agita luego durante 30 minutos a temperatura ambiente, a continuación se vierte sobre 250 g de hielo y la mezcla se trata con 250 cc de éter. La fase etérica se separa, se lava con 50 cc de agua y se extrae dos veces con 50 cc de solución de bicarbonato sódico concentrado, cada vez. El extracto de bicarbonato sódico se regula a un pH de 1-2 con ácido clorhídrico y el precipitado originado se filtra por succión. El precipitado se seca y recristaliza en ácido acético glacial. Se obtiene 6 g de ácido 2,3-dihidro-3,6-dimetil-5-formil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 199-200°; rendimiento 35% del valor teórico.



NOTA 383633

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 13952/69 del 15.9.69.

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



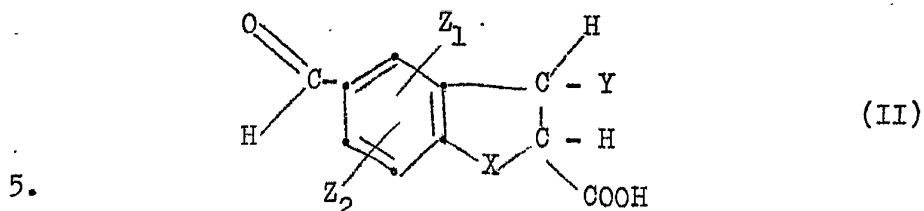
en la que

- 15.
- X significa oxígeno o azufre,
 - Y significa hidrógeno o el grupo metílico,
 - Z₁ significa halógeno hasta el número atómico 17, el grupo metílico o metoxi,
 - Z₂ significa hidrógeno o el grupo metílico y
 - R₁ y R₂ significan el grupo metílico o del grupo etílico,
- así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, ca-



383633

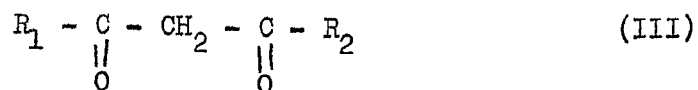
racterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



en la que

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

10. se hace reaccionar con una dicetona de la fórmula general
III,



en la que

15. R₁ y R₂ tienen la significación indicada bajo la
fórmula I,

y un ácido carboxílico obtenido se transforma, si se
desea, 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

383633



y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 de Septiembre de 1970

p.a.

~~E. E. LAINE ISERN~~

FERNANDO JOSÉ RODRÍGUEZ