



|                   |            |
|-------------------|------------|
| SECCION TECNICA   |            |
| CLASIFICACION     |            |
| CLASE <u>607</u>  | <u>A61</u> |
| SUBCLASE <u>d</u> | <u>k</u>   |

Case 4-3160<sup>+</sup>A

PATENTE  
DE  
INVENCION

383634

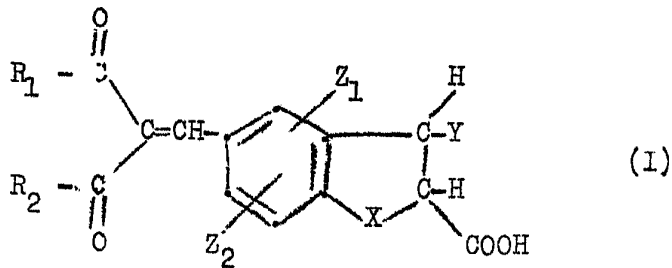
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS CARBOXILICOS HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J.R. GELGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

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 1,



10.

POOR  
QUALITY



383634

en la que

X significa oxígeno o azufre,

Y significa hidrógeno o el grupo metílico,

Z<sub>1</sub> significa halógeno hasta el grupo atómico 17,  
el grupo metílico o metoxi,

5.

Z<sub>2</sub> significa hidrógeno o el grupo metílico y

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> 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-bu-  
tenil)-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 ele-  
vado. Con ayuda de ensayos estandar (véase E.G. Stenger  
et al., Schweiz. med. Wochenschr. 89 1126 (1959)) se de-  
mostró que presentan una acción diurética y salurética.

20.

Estas propiedades caracterizan a los nuevos compuestos  
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 Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub>  
ocupan la posición 4, 6 o 7.

Los compuestos de la fórmula general I se prepa-

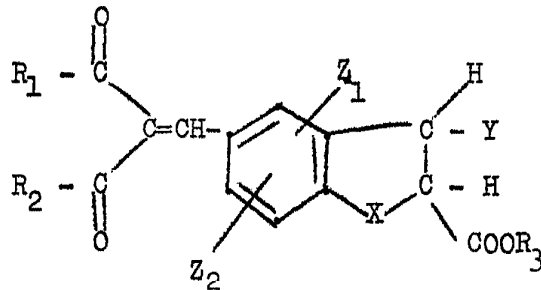
= 3 =

383634



al hidrolizar un compuesto de la fórmula general II

5.



(II)

10.

en la que

$R_3$  significa un grupo alquílico con a lo me-  
nos 4 átomos de carbono, y

X, Y,  $Z_1$ ,  $R_1$  y  $R_2$  tienen la significación indicada  
bajo la fórmula I,

15.

y si se desea un ácido carboxílico obtenido se trans-  
forma con una base inorgánica u orgánica en una sal.

20.

$R_3$  es, en calidad de grupo alquílico inferior,  
en especial el grupo metílico o etílico, además por  
ejemplo el grupo propílico, isopropílico, butílico,  
butílico secundario o terciobutílico.

La hidrólisis se puede efectuar en medio ácido  
o alcalino a aproximadamente de 20 a 130°C, de preferen-



383634

cia a la temperatura de ebullición del disolvente.

Puede efectuarse, por ejemplo en ácido clorhídrico diluido o en una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado, que eventualmente se deslie mediante agua. Además, se puede realizar por ejemplo asimismo en solución de hidróxido alcalino o alcalino-terreo, alcohólica o acuoso-alcohólica o en soluciones correspondientes de carbonato.

5.

De las soluciones de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ácidos de la fórmula general I, que se obtienen primeramente en la hidrólisis en medio alcalino, puede obtenerse directamente las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos puras correspondientes o mediante concentración o evaporación y recristalización. Sin embargo, también puede liberarse con un ácido, los ácidos carboxílicos y estos ácidos carboxílicos se transforman de nuevo eventualmente en sales de metales alcalinos o de metales alcalino-terreos.

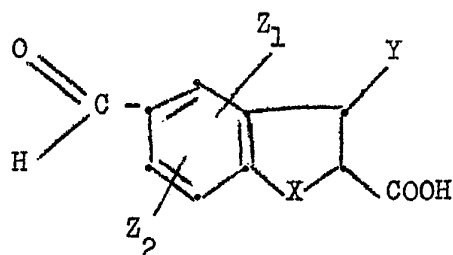
10.

Las materias de partida de la fórmula general II pueden prepararse, por ejemplo partiendo de compuestos de la fórmula general IV

15.

20.

= 5 =  
383634



(IV)

5.

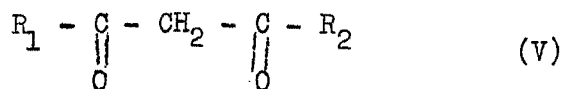
en la que

X, Y, Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> tienen la significación arriba indicada.

Estos compuestos se hacen reaccionar, por ejemplo, con alcanoles inferiores, por ejemplo con etanol, en ácido sulfúrico concentrado, para dar los ésteres de ácido carboxílico correspondientes. Estos ésteres pueden transformarse mediante reacción con una dicetona de la fórmula general V

10.

15.



en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la significación arriba indicada, en presencia de una base en un disolvente inerte, en los compuestos de partida de la fórmula general II.

20.

383634

= 6 =

383634



- 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 formula 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

= 7 =

383634

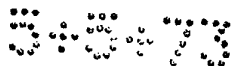


glicerina. Las primeras contienen la materia activa, de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico o ácido ascórbico. En las cápsulas

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-



383634



oleos 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]tiófen-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.



383634

EJEMPLO 1

5. a) 0,8 g de éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico se hierven a reflujo bajo agitación durante 30 minutos en una mezcla de 5 cc de ácido acético glacial, 5 cc de agua y 1 cc de ácido clorhídrico concentrado. Luego se deslíe la mezcla con 50 cc de agua, se enfría y se agita durante 30 minutos hasta total cristalización.

10. El producto bruto se succiona, se seca y recristaliza en benceno. Se obtiene 0,4 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 133-134°; rendimiento 55% del valor teórico.

15. El producto de partida, el éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico, se prepara como sigue:

20. b) 30 g de ácido 2,3-dihidro-5-formil-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico se hierven a reflujo durante 3 horas en 400 cc de etanol absoluto, con 30 cc de ácido sulfónico concentrado. Luego se destila bajo vacío 300 cc de etanol y el residuo se distribuye entre 300 cc de agua y 300 cc de éter. La fase etérica se lava con 200 cc de agua, luego 2 veces con 100 cc de solución saturada de bicarbonato sódico, cada vez, se seca sobre sulfato sódico y se concentra.

383634



El residuo se destila al alto vacío. El éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-formil-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico hierve a 132-135°/0,02 Torr; rendimiento 26 g, 77% del valor teórico.

5. c) 2,0 g del éster obtenido según b) se hierven durante 2 horas en 20 cc de benceno con 0,53 g de butilamina. De ello se destila el agua originada bajo fuerte agitación azeotrópica. Luego se evapora el benceno, el residuo se disuelve en 100 cc de ácido acético glacial, se adiciona 4 g de acetona etílica, y la mezcla se hierve a reflujo durante 75 minutos. A continuación la solución se vierte sobre 50 cc de agua y la mezcla reaccional se extrae con 50 cc de éter. La solución etérea se lava con 50 cc de agua y dos veces con 50 cc de solución de bicarbonato sódico saturada, cada vez, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en una columna de gel silíceo. Se obtiene 0,8 g de éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico como aceite incoloro, que se utiliza como producto bruto.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 2

- a) 0,9 g de éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico se hierven a reflujo y bajo agitación durante 30 minu-

383634



5. tos en una mezcla de 5 cc de ácido acético glacial, 5 cc de agua y 1 cc de ácido clorhídrico concentrado. Luego, la mezcla se deslíe con 50 cc de agua, se enfría y se agita ulteriormente durante 40 minutos hasta cristalización total.

10. El producto bruto se succiona, se seca y recrystaliza en benceno. Se obtienen 4,0 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 155-157°; rendimiento 50% del valor teórico.

El producto de partida, el éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico, se prepara como sigue:

15. b) 3 g de ácido 2,3-dihidro-5-formil-6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico se hierven a reflujo durante 3 horas en 40 cc de etanol absoluto con 3 cc de ácido sulfúrico concentrado. Luego se destila 30 cc de etanol bajo vacío y el residuo se distribuye entre 30 cc de agua y 30 cc de éter. La fase etérica se lava con 20 cc de agua, se hierve dos veces con 10 cc de solución de bicarbonato sódico saturada  
20. cada vez, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se destila al alto vacío. El éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-formil-6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico hierve a 137-145°/0,02 Torr; rendimiento 24 g, 70% del



383634

valor teórico.

- c) 2,2 g del éster obtenido según b) se hierven durante 2 horas en 20 cc de benceno con 0,53 g de butilamina. De ello se elimina el agua originada mediante destilación azeotrópica. Luego el benceno se evapora, el residuo se disuelve en 10 cc de ácido acético glacial, se adiciona 4 g de acetona acetilica y la mezcla se hierve a reflujo durante 75 minutos. A continuación, la solución se vierte sobre 50 cc de agua y la mezcla reaccional se extrae con 50 cc de éter. La solución etérica se lava con 50 cc de agua y dos veces con 50 cc de solución de bicarbonato sódico saturada cada vez, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en una columna de gel silíceo. Se obtienen 0,9 g de éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-acetil-3-oxo-1-butenil)-6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico como agente incoloro, que se utiliza como producto bruto.
- 5.
- 10.
- 15.

383634

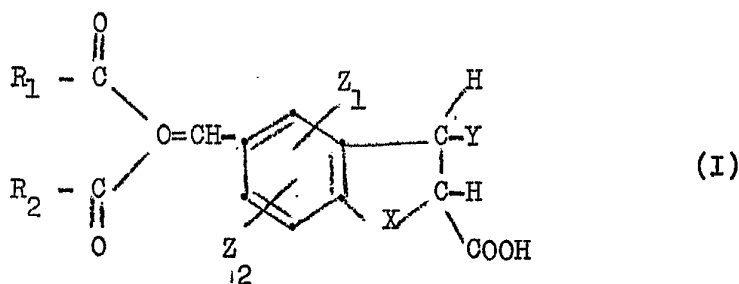


NOTA

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

X significa oxígeno o azufre,

15.

Y significa hidrógeno o el grupo metílico,

Z<sub>1</sub> significa halógeno hasta el número atómico 17, el grupo metílico o metoxi,

Z<sub>2</sub> significa hidrógeno o el grupo metílico y

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan el grupo metílico o del grupo etílico,

10.

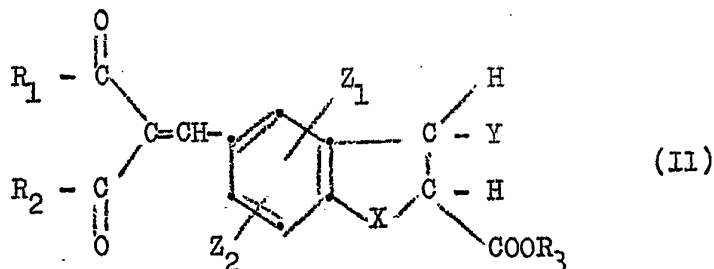
así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, ca-

383634



racterizado porque un compuesto de la fórmula general II,

5.



en la que

10.

R<sub>3</sub> significa un grupo alquílico con a lo sumo 4 átomos de carbono y

X, Y, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

15.

se hidroliza en medio ácido o alcalino de 20 a 130° 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 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 de Septiembre de 1970

p.a.

JAIME ISERN

R. R.

*[Handwritten signature]*  
JUAN MANZ HERRERO

*[Handwritten signature]*