

385488



Case 4-3201+A

SECRETARIA
COMUNICACION
CLAS: 07 A 61
SUBCLAS: D K

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

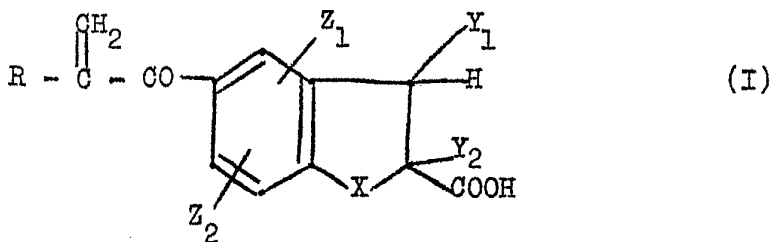
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS CARBOXILICOS HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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





385488

en la que

- R significa un grupo alquílico con 6 átomos de carbono a lo sumo,
- X significa oxígeno o azufre,
5. Y_1 e Y_2 significan hidrógeno o grupos metílicos, y Z_1 y Z_2 significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, grupos alquílicos o alooxi con 2 átomos de carbono a lo sumo, en cada caso,
10. así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas no se conocían hasta el presente.

- Como ahora se ha encontrado, los nuevos compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente junto a un índice terapéutico elevado. Con la ayuda de ensayos estandar [véase E.G. Stenger et al., Schweiz. med. Wochenschr. 89, 1126 (1959)] se demuestra que presentan acción diurética y salurética. Estas propiedades caracterizan a los nuevos compuestos como apropiados para el tratamiento de trastornos, que son ocasionados por precipitación defectuosa de electrolitos, en especial de cloruro sódico. Tales trastornos son la causa de edemas e hipertonías. Por ejemplo, el ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico en una dosificación de 5 mg/kg per os efectúa en el perro un aumento de la precipitación de iones de sodio y de cloro de 0,04 a 0,06 miliequivalentes/minuto
- 15.
- 20.
- 25.

385488



por kg de peso del cuerpo y la dosis de orina de 0,25 a 0,4 co/minuto por kg del peso del cuerpo, mientras que la precipitación de iones de potasio asciende meramente de 0,005 a 0,008 miliequivalentes/minuto por kg de peso del cuerpo.

5.

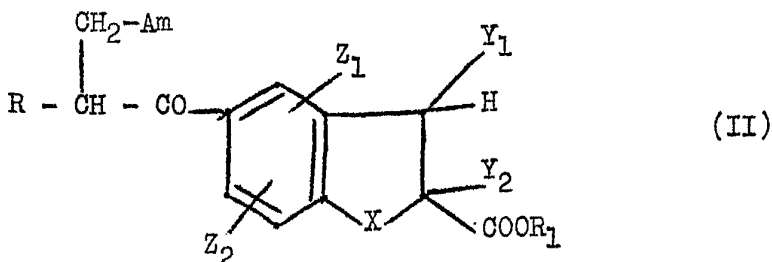
En los ácidos carboxílicos heterocíclicos de la fórmula general I, Z_1 ocupa la posición 4 o 6 y Z_2 la posición 6 o 7. R significa por ejemplo el grupo metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, tercibutílico, pentílico o hexílico y Z_1 así como Z_2 en calidad de grupos alquílicos por ejemplo el grupo metílico o etílico y en calidad de grupos alcoxi, el grupo metoxi o etoxi.

10.

Según el procedimiento de acuerdo con la invención se prepara compuestos de la fórmula general I, al desaminar e hidrolizar simultáneamente un compuesto de la fórmula general II,

15.

20.



en la que

25.

Am significa el radical de una base orgánica secundaria,
 $-COOR_1$ significa un grupo de éster y

385488



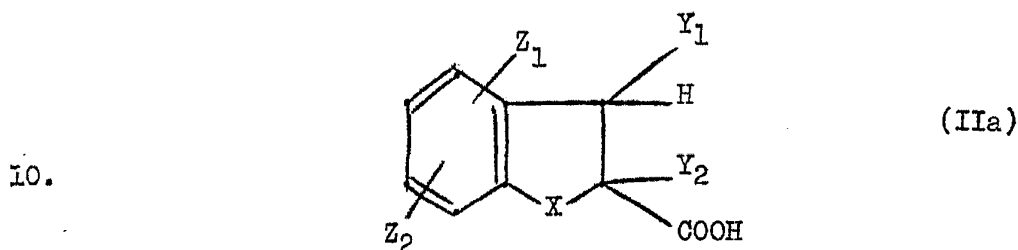
- R_1 significa particularmente un grupo alquílico con 1-10 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico con 5-7 átomos de carbono, y R, X, Y_1 , Y_2 , Z_1 y Z_2 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,
5. y eventualmente un ácido carboxílico obtenido se transforma con una base inorgánica u orgánica en una sal.
- R_1 puede ser en calidad de grupo alquílico y cicloalquílico, por ejemplo los grupos que se enumeran en el primer procedimiento y Am puede ser como radical de una base orgánica secundaria, por ejemplo el grupo dimetilamino, dietilamino, 1-pirrolidinilo, piperidino, hexahidro-1H-azepin-1-ilo o morfolino.
- 10.
15. La reacción según la invención, puede efectuarse en medio alcalino a una temperatura reaccional de aproximadamente 20 a 190°C. Se realiza de preferencia en un disolvente inerte conteniendo grupos hidroxílicos, en presencia de un hidróxido alcalino, carbonato alcalino o hidróxido alcalino-térreo. Por ejemplo se utiliza hidróxido sódico o potásico, los carbonatos correspondientes o hidróxido de bario en metanol o etanol y se adiciona eventualmente agua. Se hace reaccionar un equivalente molar de un éster de ácido carboxílico básico con un equivalente molar de una base o de preferencia con una
- 20.
25. base en exceso. Con ello se origina sales de metales



385488

alcalinos o bien de metales alcalino-térreos de los ácidos carboxílicos de la fórmula general I, de las cuales puede liberarse con un ácido, los ácidos carboxílicos.

5. Para la preparación de las materias de partida de la fórmula general II puede partirse por ejemplo de compuestos de la fórmula general IIa,



en la que

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

15. En la literatura se describen compuestos, que caen bajo la fórmula general IIa, por ejemplo el ácido 2,3-dihidro-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico [véase W. Will y P. Beck, Chem. Ber. 19, 1783 (1986)] y el ácido 2,3-dihidro-3,6-dimetil-benzofuran-2-carboxílico [véase K. Fries y G. Fickewirth, Ann. Chem. 362, 49 (1908)].
20. Otros derivados 2,3-dihidro-benzofuránicos de este tipo pueden prepararse análogamente. Además el ácido 6-etoxi-benzo[b]tiefen-2-carboxílico descrito en la literatura [véase E. Campaigne y W. Kreighbaum, J. Org. Chem. 26, 363-365 (1961)] puede reducirse por ejemplo con amalgama
- 25.



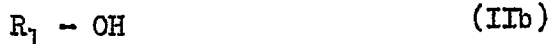
385488

de sodio en solución saturada de bicarbonato sódico para formar el ácido 2,3-dihidro-6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-carboxílico, que cae asimismo bajo la fórmula general IIa. Otros derivados 2,3-dihidro-benzo[b]tiofénicos de este tipo pueden obtenerse análogamente.

5.

Los compuestos de la fórmula general IIa pueden transformarse con cloruro oxalílico en los cloruros carbonílicos correspondientes, que con compuestos de la fórmula general IIb,

10.



en la que

R_1 tiene la significación indicada bajo la fórmula II,

15.

producen en presencia de N,N-diisopropil-etilamina, ésteres de ácidos carboxílicos de la fórmula general IIa.

Los ésteres metílicos de estos ácidos carboxílicos pueden prepararse asimismo a partir de los ácidos libres con diazometano en cloroformo-éter. Los ésteres obteni-

20.

dos se hacen reaccionar a continuación según Friedel-Crafts con un cloruro alcanóilico en nitrobenceno en

presencia de cloruro de aluminio para formar los ésteres de ácido 2,3-dihidro-5-alcanoil-benzofuran-2-carboxílico

o los ésteres de ácido 2,3-dihidro-5-alcanoil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico correspondientes, que según Mannich pro-

25



385488

ducen con paraformaldehído y clorhidrato de dimetilamina, los clorhidratos de ésteres de ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-alcanoi)-benzofuran-2-carboxílico correspondiente o bien los derivados de ésteres de ácido benzo[b]tiofen-2-carboxílico correspondientes.

5. A partir de estos clorhidratos, con dosis equimolares de bases libres, por ejemplo con hidróxido sódico en solución etanólica acuosa, pueden liberarse las bases, que caen bajo la fórmula general III. Otras materias de partida de la fórmula general III pueden prepararse análogamente.

10. Los ácidos carboxílicos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman eventualmente en forma usual, en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas. Por ejemplo se trata una solución de un ácido carboxílico de la fórmula general I en un disolvente orgánico con la base deseada como componente de sal o con una solución de la misma.

15. Tales bases son por ejemplo los hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, carbonatos o bicarbonatos correspondientes, trietanolamina o colina. De preferencia se elige para la reacción disolventes o mezclas de disolventes, por ejemplo etanol-agua en los cuales la sal originada es difícilmente soluble por lo que puede

20. separarse mediante filtración, eventualmente tras concentración de la solución. Sin embargo también puede aislar-

25.

385488



se la sal originada mediante evaporizado del disolvente y recristalización del residuo. Una sal de un ácido carboxílico de la fórmula general I puede transformarse además mediante reacción doble en otra sal.

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 limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

385488



Ejemplo 1

- 9,2 g de clorhidrato de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico se hierven a reflujo con una solución de 80 cc de lejía de sosa l-n y 80 cc de etanol.
5. Luego la mezcla reaccional se diluye con 300 cc de agua helada y el pH se regula a 3 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado separado se filtra por succión, se seca en vacío y recristaliza en éster etílico del ácido acético. El ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico obtenido funde a 101-102°; rendimiento 2,5 g, 37% del valor teórico.
- 10.

Ejemplo 2

- Análogamente al Ejemplo 1 se obtiene partiendo de 80 cc de lejía de sosa l-n, los productos finales siguientes:
- 15.
- a) Con 12,5 g de éster decílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, 2,3 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 101-102° (en éster etílico de ácido acético); rendimiento 34% del valor teórico;
- 20.
- b) Con 11,0 g de éster ciclohexílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, 3,0 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-meti
- 25.

385488



- len-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 101-102° (en éster etílico de ácido acético); rendimiento 44% del valor teórico;
5. o) Con 9,2 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5--(2-dimetilaminometil-3-metil-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, 3,5 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-3-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 116° (en éster etílico de ácido acético); rendimiento 49% del valor teórico;
10. d) Con 9,2 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5--(2-dimetilaminometil-butiril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico bruto, 2,7 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 104° (en cloroformo); rendimiento 38% del valor teórico;
15. e) Con 10,0 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5--(2-dimetilaminometil-butiril)-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, 3,2 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-7-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 153° (en tetracloruro de carbono); rendimiento 42% del valor teórico;
20. f) Con 10,5 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5--(2-dimetilaminometil-butiril)-6-etoxi-benzo[b]tiofen-carboxílico bruto, 4,0 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-etoxi-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de
- 25.

385488



- fusión 118^o (en nitrometano); rendimiento 50% del valor teórico;
- g) Con 9,6 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5--(2-dimetilaminometil-butiril)-6-metil-benzo[b]tiofen-2-
5. -carboxílico bruto, 1,8 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilén-butiril)-6-metil-benzo[b]tiofen-2-carboxílico de punto de fusión 105^o (en éster etílico de ácido acético); rendimiento 25% del valor teórico;
- h) Con 8,6 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-
10. -(2-dimetilaminometil-propionil)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico bruto, 1,9 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilén-propionil)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 124^o (en benceno); rendimiento 31% del valor teórico;
- i) Con 9,2 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5--(2-dimetilaminometil-propionil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico bruto, 2,4 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilén-propionil)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 118^o (en tolueno-heptano); rendimiento
15. 37% del valor teórico;
20. j) Con 9,6 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5--(2-dimetilaminometil-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico bruto, 2,1 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilén-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 82^o (en heptano); rendimiento 29% del valor
- 25.

385488



teórico;

5. k) Con 9,2 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-etil-benzofuran-2-carboxílico bruto, 2,3 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-etil-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 100-101° (en benceno-ciclohexano); rendimiento 33,5% del valor teórico;
10. l) Con 9,4 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico bruto, 2,2 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 110° (en benceno); rendimiento 31% del valor teórico y
15. m) Con 9,0 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-butiril)-6-fluor-benzofuran-2-carboxílico, 2,3 g de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-butiril)-6-fluor-benzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 113° (en benceno-ciclohexano); rendimiento 35% del valor teórico.

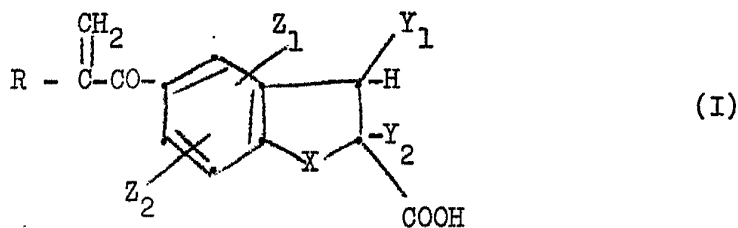
385488



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 de invención nº 16892/69 del 13.11.69.

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



en la que

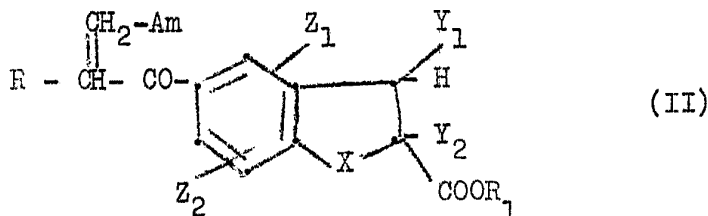
- R significa un grupo alquílico con a lo sumo 6 átomos de carbono,
X significa oxígeno o azufre,
15. Y₁ e Y₂ significan hidrógeno o grupos metílicos, y
Z₁ y Z₂ significan hidrógeno, halógeno hasta el número atómico 35, grupos alquílicos o alcoxi con, en cada caso, a lo sumo 2 átomos de carbono,
20. así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas,

385488



caracterizado porque simultaneamente se desamina e hidroliza un compuesto de la fórmula general II,

5.



en la que

Am significa el radical de una base orgánica secundaria,

10.

-COOR₁ significa un grupo de éster y

R₁ significa especialmente un grupo alquílico con 1-10 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico con 5-7 átomos de carbono, y

15.

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

y un ácido carboxílico obtenido se transforma eventualmente 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 14 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 Noviembre 1970

P.a.


JAIME ISERN
 P. P. ~~_____~~
 Firmado: JOSE RODRIGUEZ