



385700

CERTIFICADO DE ADICION  
STACION TECNICA  
CLASIFICACION  
CLASE C07 A61  
SUBCLASE D K

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL NUM. 367.838, 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 nuevo ácido carboxílico heterocíclico, a un procedimiento para su preparación, a los preparados farmacéuticos, que contienen el nuevo compuesto, y su utilización como medicamento.

El ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas no se conocían hasta el presente.

385700



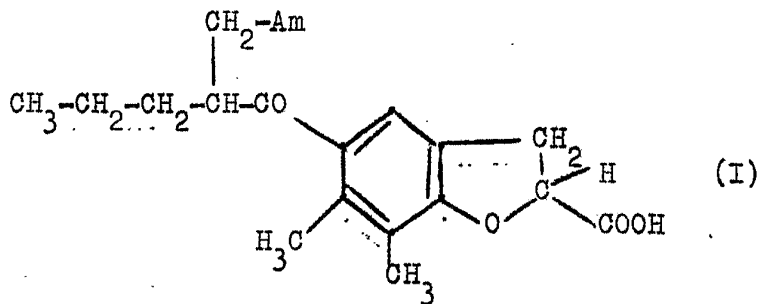
Como ahora se ha encontrado, los nuevos compuestos poseen propiedades valiosas farmacológicamente junto a un índice terapéutico elevado. Con ayuda de ensayos estandar [véase E.G. Stenger et al., Schweiz.med.Wochenschr. 89,

- 5. 1126 (1959)] se demuestra, que muestran acción diurética y salurética. Estas propiedades caracterizan a los nuevos compuestos como apropiados para el tratamiento de transtor-
- 10. nos, que son ocasionados por precipitación defectuosa de electrolitos, en especial de cloruro de sodio. Tales perturbaciones son la causa de edemas y hipertonías.

El ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico, o sus sales con bases inorgánicas u orgánicas se preparan al descomponer bajo desdoblamiento de una base orgánica secundaria, un compuesto de la fórmula general I,

15.

20.



25. en la que



385700

Am significa el radical de una base orgánica secundaria,

y si se desea el ácido carboxílico obtenido se transforma con una base inorgánica u orgánica en una sal.

5. Am puede ser en calidad de radical de una base orgánica secundaria, por ejemplo el grupo dimetilamino, dietilamino, 1-pirrolidinilo, piperidino, hexahidro-1H-acepin-1-ilo o morfolino.

10. La descomposición puede realizarse a una temperatura reaccional de aproximadamente 20 a 120°C, de preferencia en presencia de dosis catalíticas de una base débil en un disolvente conteniendo grupos hidroxílicos. En calidad de bases débiles pueden entrar en consideración por ejemplo acetato sódico o bicarbonato sódico; de preferencia se utilizan en ácido acético glacial o bien agua.

15. Materias de partida apropiadas de la fórmula general I son por ejemplo aquellos compuestos, cuyo radical Am concuerda con los grupos, que se enumeran a continuación en la fórmula I. Estas materias de partida pueden prepararse
20. por ejemplo como sigue: Se parte de 2,3-dimetilfenol, que se condensa con ácido málico en presencia de ácido sulfúrico concentrado bajo desdoblamiento de óxido de carbono para formar 7,8-dimetil-cumarina; el agente de condensación se bromo con ayuda de bromo en cloroformo y el derivado de bromo
25. obtenido se transforma bajo desdoblamiento de ácido bro-

385700



- mhídrico en lejía potásica etanólica, en el ácido 6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico. El ácido carboxílico obtenido produce con amalgama de sodio en solución de bicarbonato sódico, el ácido 2,3-dihidro-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico, que se condensa según Friedel-Crafts, por ejemplo con cloruro valerílico en presencia de cloruro de aluminio en nitrobenzono, para formar ácido 2,3-dihidro-5-valeril-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico; el producto de condensación se convierte según Mannich con paraformaldehído y una sal de una base orgánica secundaria, por ejemplo con clorhidrato de dimetilamina, en dioxano, en una sal de un compuesto de la fórmula general I, cuyo radical Am es, por ejemplo, el grupo dimetilamino; a partir de esta sal pueden liberarse los compuestos de la fórmula general I con una base, por ejemplo con acetato sódico.

- El ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico obtenido según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforma eventualmente en forma usual en subsales con bases inorgánicas u orgánicas. Por ejemplo se trata una solución del ácido carboxílico citado en un disolvente orgánico con la base deseada como componente de sal o con una solución de la misma. Tales bases son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, los carbonatos o bicarbonatos correspondientes, trietanolamina o colina.

385700



De preferencia se elige para la reacción, disolventes o mezclas de disolventes, por ejemplo etanol-agua, en los que la sal originada es difícilmente soluble, con lo que puede separarse mediante filtración, eventualmente tras

5. concentrar la solución. Sin embargo, también puede aislarse la sal originada mediante evaporizado del disolvente y recristalización del residuo. Además una sal del ácido carboxílico arriba citado puede transformarse mediante reacción doble en otra sal.

10. Las nuevas materias activas se administran de preferencia peroralmente. Las dosis diarias oscilan entre 0,5 y 10 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 según la invención, es decir de 20 a 90% de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico o una sal tolerable farmacéuticamente de este compuesto.

15. Para su preparación se combina la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, 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
- 20.
- 25.

385700



- 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 estos recubrimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina, así como las cápsulas cerradas, blandas, 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 está disuelta o suspendida de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde asimismo puede adicionarse estabilizadores.

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-valeril)-6,7-dimetil-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

385700



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 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 eventualmente pueden estar provistas con hendeduras de partición para afinar la dosificación.

5. b) A partir de 1.000 gramos de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico, 379 gramos de lactosa y la solución acuosa de 10. 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 15. para formar 10.000 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 gramos de anhídrido silícico coloidal y 1,5 gramos de colorante y se secan. Las grageas obtenidas pesan 240 mg 20. cada una y contienen 100 mg de materia activa cada una.

c) Para preparar 1.000 cápsulas con 100 mg de substancia activa cada una, se mezcla 100 gramos de ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico con 9,5 gramos de talco y 0,5 gra-

25.



385700

mos 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.

5. El ejemplo siguiente aclara la preparación del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico y de los productos intermedios hasta ahora no descritos, sin embargo no limita en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

10. Ejemplo

- a) 22,2 gramos de ácido 2,3-dihidro-5-valeril-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico se hierven a reflujo y bajo agitación durante 8 horas con 4,1 gramos de paraformaldehído y 8,2 gramos de clorhidrato de dimetilamina en 125 cc de dioxano. Luego, la mezcla reaccional se concentra en vacío. Al clorhidrato de ácido 2,3-dihidro-5-(2-dimetilaminometil-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico bruto, obtenido, se adiciona 21 gramos de acetato sódico exento de agua y 200 cc de ácido acético glacial. La mezcla obtenida se hierve durante 2 horas bajo agitación y reflujo y se concentra bajo vacío. El residuo se deslíe con 100 cc de agua, la suspensión obtenida se regula a un pH de 2 con ácido clorhídrico concentrado y se agita durante una hora a 20°. El ácido orgánico se extrae mediante sacudimiento por tres veces con 150 cc
- 15.
- 20.
- 25.

385700



de éter. La solución de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en heptano, después de lo cual el ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico funde a 82°:

5. La materia de partida se prepara como sigue:

b) 45 gramos de 2,3-dimetil-fenol y 50 gramos de ácido málico se pulverizan y 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 ascienda después de 30 minutos a 130°.

10. La solución se mantiene durante otros 30 minutos a esta temperatura, luego se vierte sobre un 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°; rendimiento 36,3 gramos.

15. c) 34,8 gramos de la cumarina obtenida según b) se disuelven en 60 cc de cloroformo. A esta solución se adiciona a gotas bajo agitación y refrigeración a propósito 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 durante 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 mezcla de 90 gramos de hidróxido

20.  
25.

385700



- potásico con 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 vierte sobre dos 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 media hora a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtran por succión y re-
5. cristalizan en etanol. Se obtiene el ácido 6,7-dimetilbenzofuran-2-carboxílico de punto de fusión 237-239°.
10. d) 35 gramos del ácido obtenido según c) se disuelven en 500 cc de solución de bicarbonato sódico acuosa, saturada y la solución se enfría en baño de hielo a 5°.
15. Se adiciona 500 gramos de amalgama de sodio al 5%, la mezcla reaccional se elimina después de 2 horas del baño de hielo y se deja reposar durante 24 horas a 20°. A continuación la solución se separa del mercurio, se filtra y lo filtrado se regula a un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado separado se filtra, se lava con
20. 300 cc de agua y se seca. El ácido 2,3-dihidro-6,7-dimetilbenzofuran-2-carboxílico obtenido funde a 182° (en etanol).
25. e) 27,2 gramos del ácido carboxílico obtenido según d) se tratan con 135 cc de nitrobenzeno y la mezcla se trata en forma de porciones en el término de 30 minutos bajo

385700



- agitación y refrigeración con 69,5 gramos de cloruro de aluminio, de forma que la temperatura no rebase los 10°. A la misma temperatura se adiciona a gotas en el término de 30 minutos, 25,3 gramos de cloruro valerílico. Luego
5. la mezcla reaccional se agita durante 5 horas en baño de hielo, se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente, se calienta todavía durante una hora a 40° y se vierte sobre 500 gramos de hielo. Se adiciona 50 cc de ácido clorhídrico concentrado a la suspensión obtenida.
10. Después de descomponer el complejo de cloruro de aluminio, la mezcla reaccional se extrae tres veces con 150 cc de éter cada vez. El extracto de éter se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se suspende en hexano, se sacude, se separa de nuevo del hexano y recristaliza
15. en éster etílico de ácido acético-hexano. El ácido 2,3-dihidro-5-valeril-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico obtenido funde a 128-129°.

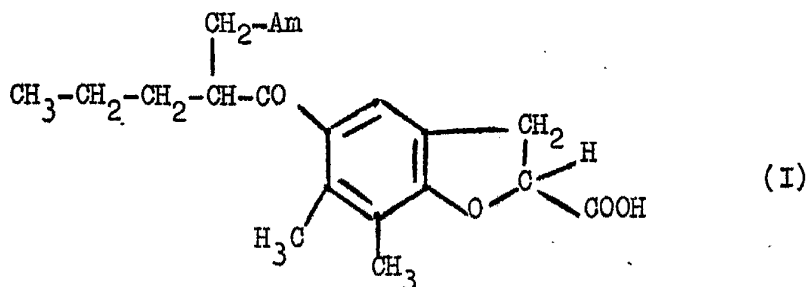
10-8-73

385700  
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. 17272/69 del 20.11.69.

- 5. 1. Mejoras en el objeto de la patente principal núm. 367.838, por "Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos carboxílicos heterocíclicos", esencialmente para la preparación del ácido 2,3-dihidro-5-(2-metilen-valeril)-6,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico, así como sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, caracterizadas porque un compuesto de la fórmula general I



en la que

- 20. Am significa el radical de una base orgánica secundaria se descompone bajo desdoblamiento de una base orgánica secundaria y el ácido carboxílico obtenido se transforma eventualmente con una base inorgánica u orgánica en una sal.

*Handwritten signature or initials.*

385700



2. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 367.838 por "Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos carboxílicos heterocíclicos".

Según se describe y reivindica en la presente  
5. memoria descriptiva que consta de 13 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Noviembre 1970

p.a.

JAIMÉ IBERN

P. P.

Firmado: ROQUE SANZ MARRERO

hpi