

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 449.389	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	30-6-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
594,839	9-7-75	USA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS DE DIHIDRO-BENZOFURANO.

71 SOLICITANTE (S)

MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU



1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Se describen ácidos 2,3-dihidro-5-(acil)benzofuran-2-carboxílicos 6,7-disustituídos, sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas y combinaciones de estos compuestos con agentes antikaluréticos que presentan actividad diurética-salurética, uricosúrica y antihipertensora.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

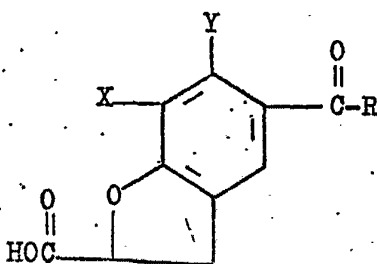
10

Esta invención se refiere a ciertos benzofuranos que presentan actividad farmacológica diurética-salurética, uricosúrica y antihipertensora. Además, esta invención se refiere a procedimientos para la preparación de estos compuestos; a composiciones farmacológicas que contienen estos compuestos y a métodos de tratamiento que consisten en administrar estos compuestos y composiciones a los pacientes (humanos y animales) para el alivio de los síntomas asociados con el desequilibrio de electrolitos y la retención de humores tales como el edema asociado a la hipertensión.

15

Los compuestos de esta invención pueden ser representados por la siguiente estructura genérica:

20



25

donde

30

X es halógeno (cloro, fluor, bromo o yodo), metilo o hidrógeno;

Y es halógeno (cloro, fluor, bromo o yodo) o metilo;



1 X e Y pueden estar unidos para formar una cadena de hidro-
carbilenos que contiene de 3 a 4 átomos de carbono, por
ejemplo 1,3-butadienileno;

5 R es arilo como fenilo o fenilo monosustituído o disus-
tituído donde el sustituyente es halógeno, metilo, tri-
fluormetilo o metoxi; aralquilo como bencilo o aralqui-
lo de 1 ó 2 núcleos sustituido, donde el sustituyente
es halógeno, metilo, metoxi o trifluormetilo; o un gru-
po heterocíclico tal como un anillo heterocíclico de
10 5 ó 6 miembros, conteniendo uno o más átomos de oxí-
geno, azufre o nitrógeno, tal como 3- ó 2-tienilo,
3- ó 2-furilo, 1,2,5-tiadiazolilo o heterociclos sus-
tituidos como antes donde el sustituyente es halógeno
o metilo.

15 También están dentro de los límites de esta invención
las sales farmacéuticamente aceptables, los ésteres y las
amidas derivados de los compuestos antes descritos.

Por comodidad, estos compuestos serán colectivamente
denominados "ácidos de dihidrobenzofurano".

20 Los estudios farmacológicos indican que estos produc-
tos son eficaces agentes diuréticos, saluréticos y uricosú-
ricos y pueden ser utilizados en el tratamiento de las con-
diciones asociadas a la retención de electrolitos y humores
en el tratamiento de la hipertensión. Estos compuestos son
25 capaces de mantener la concentración de ácido úrico en el
organismo a los niveles previos al tratamiento o incluso pro-
ducir una disminución de la concentración de ácido úrico
cuando se administran a dosis terapéuticas en vehículos con-
vencionales.

30 Muchos de los diuréticos y saluréticos actualmente

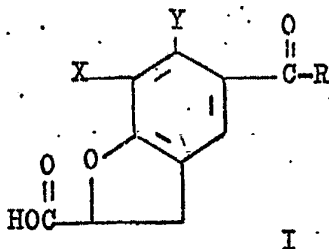


1 existentes tienen tendencia al ser administrados a inducir
una hiperuricemia que puede producir la precipitación de áci-
do úrico o de urato sódico o de ambos en el organismo y ser
causa de casos de gota entre leves y graves. Los compuestos
5 de esta invención proporcionan ahora una herramienta eficaz
para tratar a aquellos pacientes (tanto humanos como anima-
les) que requieren tratamiento diurético y salurético sin
incurrir en el riesgo de inducción de gota. De hecho, cuan-
do se utilizan a dosis apropiadas, los compuestos de esta in-
10 vención funcionan como agentes uricosúricos.

Por lo tanto, un objeto de esta invención es proporcio-
nar los benzofuranos que responden a la descripción general
anterior y proporcionar procedimientos para la preparación
de estos compuestos. Otros objetos de esta invención son
15 proporcionar composiciones farmacéuticas que contienen estos
benzofuranos y proporcionar métodos de tratamiento que con-
sisten en administrar estos compuestos y composiciones.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 Con fines descriptivos, los benzofuranos de esta inven-
ción (Fórmula I anterior) pueden ser representados de acuerdo
con la siguiente fórmula estructural:



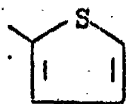
25 donde X, Y y R son los definidos anteriormente.

30 Los benzofuranos preferidos de esta invención son los
compuestos de Fórmula I donde X es halógeno, preferiblemente

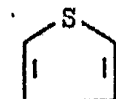


1 cloro, o metilo e Y es halógeno, preferiblemente cloro, o metilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas.

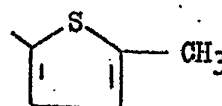
5 Los benzofuranos más preferidos de esta invención son los compuestos preferidos de Fórmula I donde R es:



2-tienilo



3-tienilo

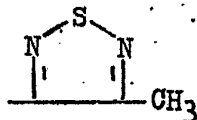


5-metil-2-tienilo

10



1,2,5-tiadiazolilo



3-metil-1,2,5-tiadiazolilo



2-furilo

15



3-furilo

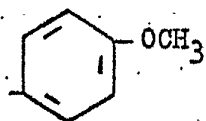


5-metil-2-furilo

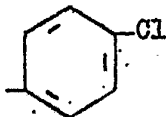


fenilo

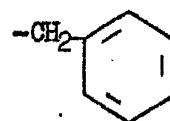
20



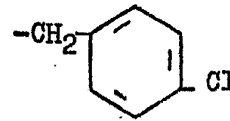
p-metoxifenilo



p-clorofenilo



bencilo



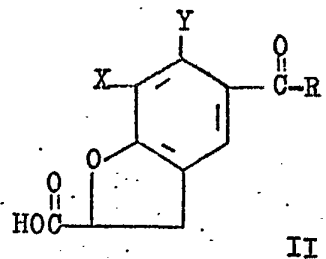
p-clorobencilo

25

y X e Y son los definidos anteriormente.

Son benzofuranos todavía más preferidos de esta invención los compuestos de fórmula II:

30



donde

X es cloro,

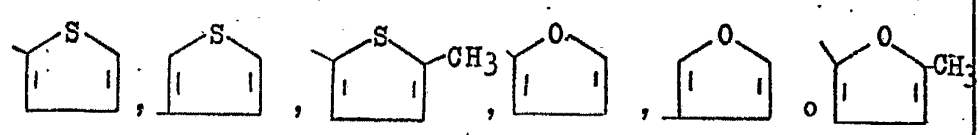
Y es cloro y

10 R es el definido para los benzofuranos más preferidos anteriores y

sus sales farmacológicamente aceptables, ésteres y amidas.

Todavía otro aspecto más preferido de la invención son los compuestos de Fórmula II donde X e Y son ambos cloro y

15 R es



20 y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas.

A continuación damos varios ejemplos de compuestos específicos de esta invención:

ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico,

25 ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-furoil)benzofuran-2-carboxílico,

ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(5-metil-2-tenoil)-benzofuran-2-carboxílico,

30 ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(3-tenoil)benzofuran-2-carboxílico,



1 ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(3-furoil)benzofuran-2-carboxílico,

ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(5-metil-2-furoil)-benzofuran-2-carboxílico,

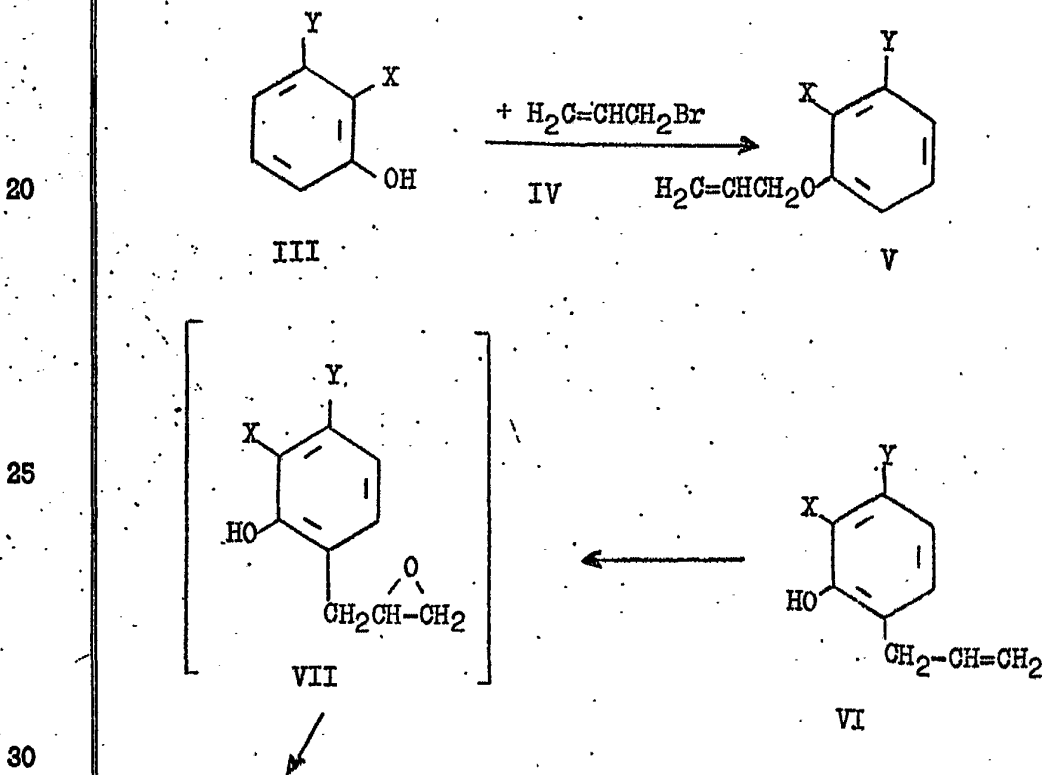
5 ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(1,2,5-tiadiazol-3-il)benzofuran-2-carboxílico,

ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-benzoilbenzofuran-2-carboxílico,

10 ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(p-metoxifenilacetil)benzofuran-2-carboxílico.

Los grupos preferidos de compuestos antes descritos presentan una actividad farmacológica diurética, salurética, uricosúrica y antihipertensora especialmente buena.

15 Los benzofuranos de esta invención pueden ser preparados esencialmente mediante el siguiente esquema de reacción:





1

5

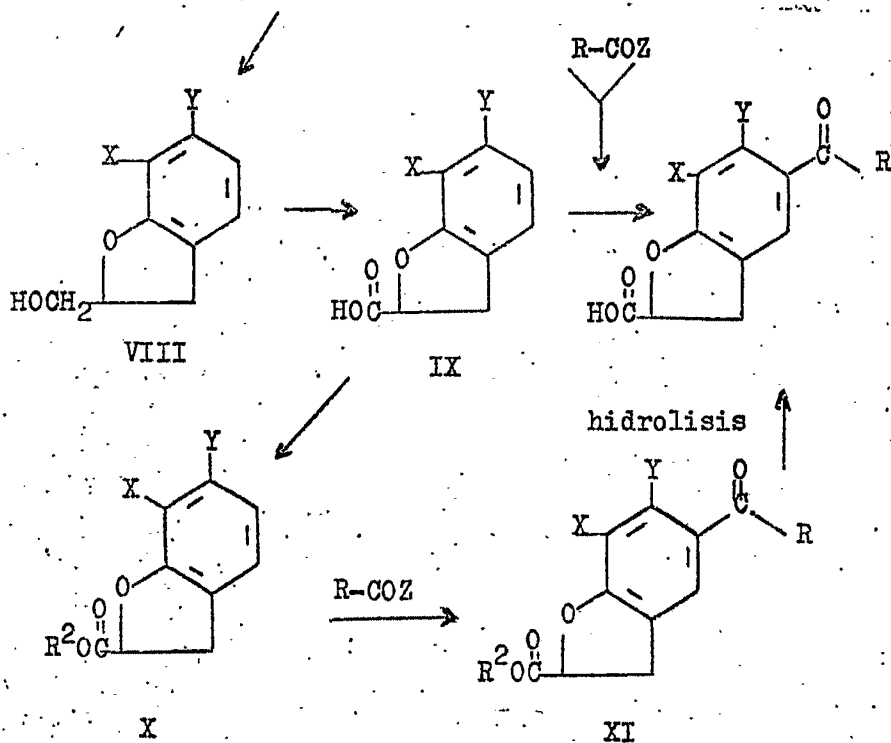
10

15

20

25

30



donde X, Y y R son los definidos anteriormente, Z es halógeno y R² es alquilo inferior (C₁₋₄).

En este esquema de reacción, se trata un fenol 2,3-disustituído (III) con bromuro de alilo para dar el correspondiente éter alílico (V). Típicamente el bromuro de alilo se emplea en exceso; de hecho puede servir como disolvente de reacción. Pueden emplearse otros disolventes siempre que sean compatibles con el curso deseado de la reacción, por ejemplo etanol, dimetilformamida y similares. Típicamente la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, como alcóxido sódico, carbonato potásico y similares, a una temperatura comprendida aproximadamente entre 25° y 100°C y es prácticamente completa en 0,5 a 2 horas aproximadamente. La transposición de Claisen para obtener el compuesto 6-alílico (Fórmula VI) se efectúa calentando la mezcla de reacción en-



1 tre unos 100 y 220°C. El núcleo de benzofurano (VIII) se ob-
tiene a partir del compuesto 4-alílico (VI) por tratamiento
con un perácido como ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracé-
tico y similares, en un disolvente como cloruro de metileno,
5 cloroformo, ácido acético y similares, a una temperatura com-
prendida entre unos 0°C y la temperatura de reflujo del di-
solvente, donde el epóxido (VII) que es inicialmente formado,
se cicla a (VIII). Se han empleado unos corchetes alrededor
del epóxido de Fórmula VII para indicar que en la mayoría de
10 los casos no es aislado y es un producto intermedio en esta
etapa particular de la reacción. Por oxidación del hidroxi-
metil-benzofurano resultante (VII) se obtiene el ácido benzo-
furancarboxílico (IX).

15 Típicamente esta oxidación se lleva a cabo mediante
agentes oxidantes como ácido crómico, permanganato potásico
y similares; la temperatura de la reacción está comprendida
típicamente entre unos 0°C y la temperatura de reflujo del
disolvente que se utiliza.

20 El disolvente puede ser cualquier disolvente inerte que
no sea afectado por la reacción.

25 Finalmente el compuesto de ácido benzofurancarboxílico
(Fórmula IX) se convierte en los compuestos de ácido dihidro-
benzofurancarboxílico de esta invención (Fórmula I) por reac-
ción de dicho compuesto de Fórmula IX o de su éster alquíli-
co inferior (C₁₋₄) X en condiciones de Friedel-Crafts con un
haluro de ácido carboxílico de Fórmula RCOZ donde R ha sido
definido anteriormente y Z es un halógeno como cloro o bro-
mo, para dar el producto deseado directamente o por hidró-
lisis del éster XI resultante. El éster alquílico inferior X
30 puede ser preparado a partir del ácido IX por procedimientos



1 conocidos de esterificación. Los catalizadores adecuados pa-
ra la reacción del tipo de Friedel-Crafts sobre compuestos
de Fórmula IX son el cloruro de aluminio, el tetracloruro de
estaño (IV) y similares. El disolvente y la temperatura de
5 reacción no son críticos ya que puede emplearse cualquier
disolvente que sea inerte frente a los reactivos haluro de
acilo y benzofurano. En este aspecto, los disolventes ade-
cuados pueden ser hidrocarburos alifáticos y cicloalifáticos
como heptano, ciclohexano y similares; nitrohidrocarburos
10 como nitrobenzeno y similares e hidrocarburos halogenados co-
mo tetracloruro de carbono, cloruro de metileno y similares.
La reacción se lleva a cabo generalmente hasta que la forma-
ción del producto deseado (I) es completa, preferiblemente
durante 1 a 6 horas aproximadamente.

15 Normalmente la reacción se lleva a cabo entre 0°C y la
temperatura de reflujo del disolvente particular empleado pe-
ro pueden emplearse temperaturas de hasta unos 100° como má-
ximo. Los solicitantes han encontrado que se obtiene un ma-
yor rendimiento del producto final (I) a partir del compues-
to IX cuando no se utiliza ningún disolvente inerte sino un
20 ligero exceso del haluro de acilo.

Como ya se ha dicho anteriormente, las sales no tóxicas
y farmacológicamente aceptables de los ácidos de fórmula I y
II están comprendidas dentro de esta invención. Estas sales
25 incluyen las de metales alcalinos, metales alcalino-térreos
y aminas como amoniaco, aminas primarias y secundarias e hi-
dróxidos de amonio cuaternario. Son cationes metálicos espe-
cialmente preferidos los derivados de los metales alcalinos,
v.g. sodio, potasio, litio y similares y de los metales al-
calino-térreos, v.g. calcio, magnesio y similares y de otros
30



1 metales como aluminio, hierro y cinc.

5 Pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables a partir de amoniaco, aminas primarias, secundarias o terciarias o hidróxidos de amonio cuaternario; v.g. metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, N-metilhexilamina, bencilamina, α -fenetilamina, etilendiamina, piperidina, 1-metilpiperazina, morfolina, pirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, tri(hidroximetil)aminometano, N-metilglucamina, N-metilglucosamina, efedrina, 10 procaína, hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, benciltrimetilamonio y similares. Estas sales son especialmente útiles como soluciones parenterales ya que son insolubles en los vehículos farmacéuticos como agua o alcohol.

15 También están incluidos dentro de los límites de esta invención los ésteres y amidas derivados de estos productos que se preparan por métodos convencionales muy conocidos por los expertos en esta técnica. Así, por ejemplo, los ésteres pueden prepararse por reacción de un ácido dihidrobenzofuran-20 2-carboxílico de esta invención con un alcohol, por ejemplo con un alcohol inferior como metanol o etanol. Las amidas pueden prepararse por conversión del mismo ácido en su correspondiente cloruro mediante tratamiento con cloruro de tionilo seguido de tratamiento del cloruro de ácido con amoniaco, una monoalquil(inferior)amina, dialquil(inferior)amina o heteroamina apropiada, como piperidina, morfolina y similares, para producir la amida correspondiente. Estos y otros métodos equivalentes para la preparación de los ésteres y amidas de estos productos resultarán evidentes al que posea una 25 30 experiencia normal en este campo y hasta el punto en que es-



1 tos derivados no sean tóxicos y resulten fisiológicamente
aceptables para el organismo, los derivados constituyen los
equivalentes funcionales de los correspondientes ácidos li-
bres de esta invención.

5 Entre las sales, ésteres y amidas no tóxicos y farma-
céuticamente aceptables de fórmulas I y II, las sales prefe-
ridas son las de amonio, aminas y metales alcalinos, princi-
palmente sodio y potasio; los ésteres preferidos son los de-
rivados de alcoholes inferiores de 1 a unos 6 átomos de car-
10 bono; las amidas preferidas son las derivadas de monoalquil-
(inferior)aminas, dialquil(inferior)aminas y heteroaminas
como piperidina, morfolina y similares.

15 Los compuestos aquí descritos contienen un átomo de
carbono asimétrico en la posición 2 del anillo de benzofura-
no. Los enantiómeros pueden ser separados por métodos cono-
cidos por los expertos en la técnica. Por lo tanto, esta
invención abarca no solamente los benzofuranos racémicos si-
no también los enantiómeros ópticamente activos. En general,
los enantiómeros puros se preparan por cristalización fraccio-
20 nada de las sales de los ácidos racémicos derivados de amires op-
ticamente activas, seguida de generación del ácido libre
del enantiómero por adición de una cantidad equimolecular de
un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico. Varios isómeros
específicos son el ácido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-
25 tenoil)benzofuran-2-carboxílico y el ácido (-) 6,7-dicloro-
2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico.

30 Inesperadamente, la relación de las dos actividades
farmacodinámicas, es decir, salurética-diurética y uricosú-
rica, no es necesariamente la misma en cada enantiómero. De
hecho, en algunos casos, una propiedad reside casi por com-



1 plcto en el enantiómero (+) mientras que la otra reside en el enantiómero (-). Por ejemplo, el ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico racémico presenta potente actividad salurética-diurética y uricosúrica.

5 El enantiómero (+) posee marcada actividad salurética-diurética con muy poco efecto uricosúrico mientras que ocurre lo contrario para el enantiómero (-). Esta situación única permite seleccionar cualquier proporción deseada de las dos propiedades mediante la selección de la relación apropiada de los dos enantiómeros. Por ejemplo, cuando se administran por vía oral diversas relaciones isoméricas de los dos enantiómeros del ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico a chimpancés a una dosis total de 5 mg/kg, se han realizado las siguientes observaciones:

15

% de isómero		<u>Saluresis-diuresis</u>	<u>Uricosuria</u>
+	-		
100	0	muy marcada	marginal
75	25	muy marcada	débil
(racemato) 50	50	marcada	modesta
25	75	buena	intensa
12,5	87,5	modesta	marcada
0	100	marginal	muy marcada

20

25

Aunque los diuréticos con frecuencia salvan la vida debido a los efectos terapéuticos beneficiosos anteriores, la mayoría de ellos tienen el inconveniente de producir la excreción de cantidades apreciables de iones potasio. Cuando se produce una pérdida excesiva de iones potasio, aparece una grave debilidad muscular y sensación de extrema postración física. El paciente elimina los iones sodio indeseados debido a la acción de las drogas diuréticas pero la eliminación

30



1 indeseada de iones potasio producen un desequilibrio que no debe permitirse que persista.

5 Esta invención también implica la co-administración de un ácido dihidrobenzofurancarboxílico con una pirazinoilguanidina en forma de sal y/o en forma de mezcla con un hidrocloreuro de pirazinoilguanidina, para evitar con ello la eliminación de una cantidad excesiva de iones potasio sin alterar o en realidad aumentando la cantidad de iones sodio que es eliminada.

10 Para conseguir los resultados beneficiosos de esta invención, el compuesto de pirazinoilguanidina preferido es la N-amidino-3,5-diamino-6-cloropirazincarboxamida (amilorida) o su hidrocloreuro (hidrocloreuro de amilorida) que está descrito en la bibliografía y en patentes.

15 Otra ventaja de las sales de N-amidino-3,5-diamino-6-cloropirazincarboxamida de los diuréticos de ácido dihidrobenzofurancarboxílico es su insolubilidad que hace que la absorción gastrointestinal de las sales sea más lenta y más gradual proporcionando un método químico de conseguir el mismo efecto que con la microencapsulación.

20 Los ejemplos que siguen ilustran los productos de benzofurano de esta invención y los métodos de preparación de los mismos. Sin embargo, los ejemplos son solamente ilustrativos y resultará evidente a los expertos en este campo que todos los productos abarcados por la descripción antes dada de esta invención pueden ser preparados también de forma análoga empleando los materiales de partida apropiados en lugar de los indicados en los ejemplos.



EJEMPLO 1

Acido (\pm) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico

Etapas A: 2,3-Dicloro-6-alilfenol

Se agita fuertemente y se calienta a 55-60°C durante 1 hora una mezcla de 35,5 g (0,22 moles) de 2,3-diclorofenol, 29,4 g (0,24 moles) de bromuro de alilo y 33 g (0,24 moles) de carbonato potásico en 200 ml de dimetilformamida, se vierte en agua de hielo, se extrae con éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del éter queda el éter 2,3-diclorofenil-alílico que se somete a una transposición de Claisen calentándolo a 250°C durante 10 minutos. Por destilación se obtienen 36 g de 2,3-dicloro-6-alilfenol que hierve a 132-134°/13 mm.

Análisis elemental para $C_9H_8Cl_2O$:

Calculado : C, 53,23; H, 3,97

Encontrado: C, 52,37; H, 3,86

Etapas B: 6,7-Dicloro-2,3-dihidro-2-hidroximetilbenzofurano

Una solución agitada de 1 g de acetato sódico en 25 ml de ácido peracético al 40 % se enfría a 15°C y después se trata gota a gota con 2,3-dicloro-6-alilfenol. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 48 horas, se vierte en un exceso de bicarbonato sódico acuoso, se extrae con éter, se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, agua, solución acuosa de sulfato ferroso, agua y salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del éter queda 2,3-dicloro-6-(2,3-epoxipropil)fenol que se transpone calentándolo a 110°C durante 10 minutos y después se destila para dar 10,4 g de 6,7-dicloro-2,3-dihidro-2-hidroximetilbenzofurano que hierve a 130°/0,1 mm.



1

Análisis elemental para $C_9H_8Cl_2O_2$:

Calculado : C, 49,34; H, 3,68

Encontrado: C, 49,67; H, 3,74.

5

Etapa C: Acido 6,7-dicloro-2,3-dihidrobencofuran-2-carboxi-
lico

10

A una solución de 10,4 g de 6,7-dicloro-2,3-dihidro-2-hidroximetilbencofurano en 200 ml de acetona enfriada a $20^{\circ}C$ se añade una solución oxidante preparada a partir de 6,0 g de trióxido de cromo, 5,3 ml de ácido sulfúrico concentrado y 43 ml de agua, durante un periodo de media hora. La mezcla de reacción se agita a $25^{\circ}C$ durante 18 horas. Se separa la capa acetónica de las sales de cromo precipitadas, se añade sobre 600 ml de agua y se extrae dos veces con 150 ml de éter cada vez. El extracto etéreo se lava con agua y después se extrae con solución acuosa de bicarbonato sódico. Por acidulación de la solución básica se obtiene 3,4 g de ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidrobencofuran-2-carboxílico que se purifica por reprecipitación en solución acuosa de hidróxido sódico con solución acuosa de ácido clorhídrico.

15

20

Análisis elemental para $C_9H_6Cl_2O_3$:

Calculado : Cl, 30,43

Encontrado: Cl, 30,29

25

Etapa D: Acido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)ben-
zofuran-2-carboxílico

30

A una mezcla bien agitada de 2,6 g de ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidrobencofuran-2-carboxílico y 4 ml de cloruro de tiofen-2-carbonilo, protegido de la atmósfera con un tubo de cloruro cálcico, se añaden 6,0 g de cloruro de aluminio anhídrido durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se calienta a $80-90^{\circ}C$ durante 3,5 horas y después se vierte so-



1 bre 100 ml de agua de hielo y 10 ml de ácido clorhídrico. El
producto se extrae con éter, se lava con agua y después se ex-
trae con 100 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico de
5 la que precipita la sal sódica del producto. La sal sódica
del producto se introduce en un embudo de separación con
100 ml de ácido clorhídrico diluido y 100 ml de éter y se sa-
cude hasta que se disuelve el sólido. La solución etérea se
lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y
se destila el éter a presión reducida. El ácido (+) 6,7-di-
10 cloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico funde
a 187°C después de cristalizarlo en cloruro de butilo.

Análisis elemental para $C_{14}H_8Cl_2O_4S$:

Calculado : C, 49,00; H, 2,35

Encontrado: C, 48,72; H, 2,56

15

EJEMPLO 2

Acido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-furoil)benzofuran-2-
carboxílico

20

A una mezcla bien agitada de 3,3 g de ácido 6,7-dicloro-
ro-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 3,6 g de cloruro de
furan-2-carbonilo y 200 ml de cloruro de metileno, protegida
de la atmósfera con un tubo de cloruro cálcico, se añaden
3,7 g de cloruro de aluminio anhidro durante un periodo de
media hora. La solución reaccionante se agita durante 18 ho-
ras a 25°C y después se calienta a reflujo durante 1 hora.
25 Se separa el disolvente y el residuo se agrega a 200 ml de
agua de hielo y 20 ml de ácido clorhídrico. El producto se
extrae con éter, se lava con agua y después se extrae con
200 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico de la que
precipita la sal sódica del producto. Esta última se intro-
duce en un embudo de separación con 100 ml de ácido clorhídri-

30



1 co diluido y 100 ml de éter y se sacude hasta que el sólido
se disuelve. La solución etérea se lava con agua y salmuera,
se seca sobre sulfato magnésico y se destila el éter a pre-
5 sión reducida. El ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-fu-
roil)benzofuran-2-carboxílico funde a 166°C después de cris-
talizado en acetonitrilo/cloruro de n-butilo.

Análisis elemental para $C_{14}H_8Cl_2O_5$:

Calculado : C, 51,40; H, 2,46

Encontrado: C, 51,59; H, 2,72

10

EJEMPLO 3

Acido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(3-(1,2,5-tiadiazolil)) ben-
zofuran-2-carboxílico

Etapa A: Ester etílico de Acido 6,7-dicloro-2,3-dihidrob-
zofuran-2-carboxílico

15

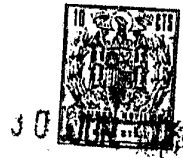
Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución de
70 g de ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidrobzofuran-2-carboxíli-
co, 2 ml de ácido sulfúrico concentrado y 250 ml de etanol.
El etanol se destila a presión reducida y el residuo se sus-
pende en solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae
20 con éter. La solución etérea se lava con salmuera, se seca
sobre sulfato magnésico y se destila el éter a presión re-
ducida. El éster etílico de ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidrob-
zofuran-2-carboxílico se utiliza sin purificarlo más en la
síntesis siguiente:

25

Etapa B: Acido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(3-(1,2,5-tiadia-
zolil)) benzofuran-2-carboxílico

30

A una mezcla bien agitada de 17,5 g de éster etílico
de ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidrobzofuran-2-carboxílico y
21,7 g de cloruro de 1,2,5-tiadiazol-3-carbonilo, protegida
de la atmósfera con un tubo de cloruro cálcico, se añaden



1 29,4 g de cloruro de aluminio anhidro durante un periodo de
media hora. La mezcla de reacción se calienta a 90-95°C du-
rante 6 horas y después se vierte en 400 ml de agua de hielo
y 40 ml de ácido clorhídrico. El producto esterificado se
5 extrae con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato mag-
nésico y se destila el éter a presión reducida. El residuo se
calienta a 80°C en 100 ml de NaOH 2,0 N durante 1 hora para
obtener la sal sódica insoluble del producto. La sal sódica
del producto se introduce en un embudo de separación con
10 250 ml de ácido clorhídrico diluido y 500 ml de éter y se
sacude hasta que se disuelve el sólido. La solución etérea
se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico
y se destila el éter a presión reducida. El ácido 6,7-dicloro-
2,3-dihidro-5-{3-(1,2,5-tiadiazolil)}benzofuran-2-carboxíli-
15 co funde a 188°C después de recristalizado en acetonitrilo.

Análisis elemental para $C_{12}H_6Cl_2N_2O_4S$:

Calculado : C, 41,75; H, 1,75; N, 8,12

Encontrado: C, 41,77; H, 1,89; N, 8,06

EJEMPLO 4

20 Partiendo de ácido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-benzo-
furan-2-carboxílico pero empleando cantidades equimolecula-
res de los siguientes haluros de acilo en lugar del cloruro
de tiofen-2-carbonilo en la Etapa D del Ejemplo 1 y siguiendo
el procedimiento de la Etapa D, se obtiene la correspondien-
25 te cantidad del producto final apropiado indicado en la lis-
ta.

30

10 JUN



1

<u>Cloruro de ácido</u>	<u>Producto final</u>
cloruro de 5-metiltiofen-2-carbonilo	ácido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(5-metil-2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico.
cloruro de tiofen-3-carbonilo	ácido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(3-tenoil)benzofuran-2-carboxílico
cloruro de furan-3-carbonilo	ácido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(3-furoil)benzofuran-2-carboxílico
cloruro de 5-metilfuran-2-carbonilo	ácido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(5-metil-2-furoil)benzofuran-2-carboxílico.

5

10

EJEMPLO 5

Quando en el Ejemplo 1, Etapa D, se sustituye el ácido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidrobzofuran-2-carboxílico por una cantidad equivalente de ácido (+) 2,3-dihidro-6,7-dimetilbenzofuran-2-carboxílico, ácido (+) 2,3-dihidro-6-metilbenzofuran-2-carboxílico, ácido (+) 6-cloro-2,3-dihidrobzofuran-2-carboxílico o ácido (+) 6-cloro-2,3-dihidro-7-metilbenzofuran-2-carboxílico, respectivamente, se obtienen los siguientes compuestos de esta invención:

15

20

- ácido (+) 2,3-dihidro-6,7-dimetil-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico,
- ácido (+) 2,3-dihidro-6-metil-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico,
- ácido (+) 6-cloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico,
- ácido (+) 6-cloro-2,3-dihidro-7-metil-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico.

25

EJEMPLO 6

Acido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(4-metoxibenzoil)benzofuran-2-carboxílico

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 pero emplean-



1 do una cantidad equivalente de cloruro de anisol en lugar
del cloruro de furan-2-carbonilo empleado en el Ejemplo 2,
se obtiene una cantidad equivalente de ácido 6,7-dicloro-
2,3-dihidro-5-(4-metoxibenzoil)benzofuran-2-carboxílico,
5 p.f. 187°C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}Cl_2O_5$:

Calculado : C, 55,60; H, 3,29; Cl, 19,31

Encontrado: C, 55,67; H, 3,35; Cl, 18,99

EJEMPLO 7

10 Acido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-fenilacetil-benzofuran-2-
carboxílico

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3B pero em-
pleando una cantidad equivalente de cloruro de fenilacetilo
en lugar de cloruro de 1,2,5-tiadiazol-3-carbonilo y emplean-
do disulfuro de carbono como disolvente, se obtiene una can-
tidad equivalente de ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-fenil-
acetil-benzofuran-2-carboxílico. p.f. 146°C.

Análisis elemental para $C_{17}H_{12}Cl_2O_4$

Calculado : C, 58,14; H, 3,44

20 Encontrado: C, 58,12; H, 3,67

EJEMPLO 8

Resolución de los isómeros ópticos de ácido (+) 6,7-dicloro-
2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico

25 Etapa A: Isómero (+)

Una mezcla de 28,0 g (0,081 moles) de ácido 6,7-diclo-
ro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico racémi-
co y 24,0 g (0,081 moles) de (-)-cinconidina se disuelve en
1500 ml de acetonitrilo caliente y se envejece a 25°C du-
rante 18 horas.

30 Se decanta el acetonitrilo de la sal resultante (28,7 g)



1 que se recristaliza dos veces en un volumen mínimo de ace-
tonitrilo y dos veces en un volumen mínimo de etanol al 95 %
5 dando 15,7 g de sal del enantiómero (+) puro que se convier-
te en el ácido por tratamiento de la sal con ácido clorhídri-
co diluido y éter. La fase etérea se lava con agua, se se-
ca sobre sulfato magnésico y se destila el éter a presión
reducida para dar el isómero (+).

$$[\alpha]_{436}^{25} = + 11,5 \text{ (c = 1, acetona).}$$

Etapa B: Isómero (-)

10 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en
la Etapa A, se mezclan 12,0 g (0,035 moles) del ácido 6,7-
dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico
parcialmente resuelto (obtenido de las aguas madres de ace-
to-nitrilo de la Etapa A) y 4,3 g (0,035 moles) de (+)- α -
15 metilbencilamina en 1000 ml de acetonitrilo. La sal resultante
(14,5 g) se recristaliza tres veces en un volumen mínimo de
acetonitrilo y etanol (10:1) para obtener 9,4 g de la sal
del enantiómero (-) puro que se convierte en el ácido por
tratamiento de la sal con ácido clorhídrico diluido y éter.

$$[\alpha]_{436}^{25} = - 11,5 \text{ (c = 1, acetona).}$$

20 Como se ha mencionado anteriormente, los nuevos com-
puestos de esta invención son agentes diuréticos y saluréticos.
Cuando se administran a pacientes en dosis terapéuticas
en vehículos convencionales, estos productos reducen eficaz-
25 mente la cantidad de iones sodio y cloruro en el organismo,
reducen los excesos peligrosos de niveles de humores a nive-
les aceptables y, en general alivian las condiciones habitual-
mente asociadas con el edema o la retención de humores.

30 También como se ha mencionado anteriormente, estos com-
puestos son capaces de mantener la concentración de ácido



1 úrico en la sangre a los niveles anteriores al tratamiento
o incluso producir una reducción de la concentración de áci-
do úrico. La presencia de un exceso de ácido úrico en la san-
gre puede conducir a la cristalización de ácido úrico y de
5 sales de ácido úrico en las articulaciones, produciendo la
gota. Además, la hiperuricemia en combinación con la hiperli-
pidemia están implicadas en el aumento del riesgo de mante-
nimiento de enfermedades cardíacas cardiovasculares.

10 Los compuestos de esta invención pueden ser administra-
dos a los pacientes (tanto animales como humanos) en la for-
ma racémica, en forma de cualquiera de los enantiómeros o
en una amplia variedad de mezclas de varias proporciones de
los dos enantiómeros, pudiendo administrarse todos ellos en
una amplia variedad de dosis terapéuticas en vehículos con-
15 vencionales como, por ejemplo, por administración oral en
forma de tableta o por inyección intravenosa. Además, los
compuestos pueden ser formulados en forma de supositorios o
como salve para administración tópica o pueden ser adminis-
trados sub-lingualmente. Asimismo, la dosis diaria de los
20 productos puede variar entre amplios límites como, por ejem-
plo, en forma de tabletas rayadas que contienen 0,25, 1, 5,
10, 25, 50, 100, 150, 200, 250 y 500 mg del ingrediente ac-
tivo, para el ajuste sintomático de la dosis al paciente
en tratamiento. Estas dosis están muy por debajo de la do-
25 sis tóxica o letal de los productos.

30 Una dosis unitaria adecuada del producto de esta inven-
ción puede ser administrada mezclando 25 mg de un dihidro-
benzofurano de esta invención o una sal, éster o amida ade-
cuados del mismo con 174 mg de lactosa y 1 mg de estearato
magnésico introduciendo los 200 mg de mezcla en una cápsula



1 de gelatina del nº 1. Análogamente, empleando más ingredien-
te activo y menos lactosa, pueden introducirse otras dosis
en cápsulas de gelatina nº 1 y si fuera necesario mezclar
5 más de 200 mg de ingredientes, pueden emplearse cápsulas ma-
yores. Los comprimidos, píldoras u otras dosis unitarias de-
seadas pueden prepararse de manera que incorporen los compues-
tos de esta invención por métodos convencionales y, si se
dessea, pueden prepararse elixires o soluciones inyectables
por métodos muy conocidos en farmacia.

10 Normalmente se suministra una cantidad efectiva del
producto en dosis unitarias del orden de 0,003 mg a unos
10 mg/kg de peso corporal del paciente. Preferiblemente es-
te intervalo está comprendido entre 0,01 mg y 1,5 mg/kg
aproximadamente, siendo la dosis más preferida alrededor de
15 0,07 a 0,35 mg/kg de peso corporal. La dosis unitaria puede
ser administrada con una secuencia tan pequeña como dos ve-
ces por semana o tan frecuentemente como tres veces al día.

20 También está comprendida dentro de esta invención el
combinar dos o más de los compuestos de la misma en una do-
sis unitaria o combinar uno o más de los compuestos de esta
invención con otros diuréticos y saluréticos conocidos o
con otros agentes terapéuticos y/o nutritivos deseados en
forma de dosis unitaria.

25 Esta invención abarca la administración a los pacien-
tes de estas composiciones, preferiblemente por vía oral,
donde el diurético conservador del potasio, hidrocloreuro de
N-amidino-3,5-diamino-6-cloropirazincaboxamida, denominado
en lo que sigue hidrocloreuro de amilorida, se encuentra pre-
30 sente en forma de mezcla física en combinación con los dihi-
drobenzofuranos de esta invención. Esta invención abarca las



1 composiciones donde la relación molar del dihidrobenzofurano a hidrocloreuro de amilorida oscila aproximadamente entre 50:1 y 1:1. Las relaciones preferidas del dihidrobenzofurano a hidrocloreuro de amilorida oscilan entre 25:1 y 1:1.

5

EJEMPLO 9

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 25 mg de ingredientes

activos por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
10 Acido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico	25 mg
Lactosa	174 mg
Estearato magnésico	1 mg
Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

15

El ácido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico se reduce a un polvo del nº 60 y después la lactosa y el estearato magnésico se pasan a través de un cedazo del nº 60 sobre el polvo y los ingredientes combinados se mezclan durante 10 minutos y después se introducen en una cápsula de gelatina seca del nº 1.

20

Se preparan cápsulas similares llenadas en seco sustituyendo el ingrediente activo del ejemplo anterior por la sal de sodio, dietanolamina y trietanolamina del mismo, respectivamente.

25

Pueden prepararse análogamente cápsulas llenadas en seco sustituyendo el ingrediente activo del ejemplo anterior por una cantidad equivalente molar de cualquiera de los otros nuevos compuestos de esta invención.

EJEMPLOS 10-16

30

Siguiendo el procedimiento de combinación de los ingredientes descritos en el Ejemplo 9, pueden prepararse las



1 siguientes cápsulas llenadas en seco.

Pueden prepararse cápsulas llenadas en seco similares
sustituyendo el benzofurano activo de los ejemplos anterio-
res por sus sales de sodio, dietanolamina y trietanolamina,
5 respectivamente. También pueden prepararse cápsulas llenadas
en seco sustituyendo el benzofurano activo de los ejemplos
anteriores por un equivalente molar de cualquiera de los
otros compuestos de esta invención.

EJEMPLO 10

10 Cápsulas llenadas en seco conteniendo 15 mg de ingrediente
activo por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
Acido (+)-6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico	15 mg
15 Lactosa	184 mg
Estearato magnésico	1 mg
Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

EJEMPLO 11

20 Cápsulas llenadas en seco conteniendo 45 mg de ingredientes
activos por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
Acido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)-benzofuran-2-carboxílico	15 mg
Acido (-) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)-benzofuran-2-carboxílico	30 mg
25 Lactosa	154 mg
Estearato magnésico	1 mg
Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

30



1

EJEMPLO 12

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 40 mg de ingredientes
activos por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
5 Acido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico	10 mg
Acido (-) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico	30 mg
Lactosa	159 mg
Estearato magnésico	1 mg
10 Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

EJEMPLO 13

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingredientes
activos por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
15 Acido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)-benzofuran-2-carboxílico	20 mg
Acido (-) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico	30 mg
Lactosa	149 mg
Estearato magnésico	1 mg
20 Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

EJEMPLO 13

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingredientes
activos por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
25 Acido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico	20 mg
Acido (-) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico	30 mg
Lactosa	149 mg
Estearato magnésico	1 mg
30 Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

30



1

EJEMPLO 14

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 25 mg de ingrediente activo por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
5	
Acido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-furoil)-benzofuran-2-carboxílico	25 mg
Lactosa	179 mg
Estearato magnésico	1 mg
Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

10

EJEMPLO 15

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 20 mg de dihidrobenzofurano y 5 mg de dihidrato de hidrocloreuro de amilorida por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
15	
Acido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico	20 mg
Dihidrato de hidrocloreuro de N-amidino-3,5-diamino-6-cloropirazincarboxamida	5 mg
Lactosa	174 mg
Estearato magnésico	1 mg
20	
Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

EJEMPLO 16

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 40 mg de dihidrobenzofurano y 5 mg de dihidrato de hidrocloreuro de amilorida por

	<u>Por cápsula</u>
25	
Acido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico	20 mg
Acido (+) 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)benzofuran-2-carboxílico	20 mg
Dihidrato de hidrocloreuro de N-amidino-3,5-diamino-6-cloropirazincarboxamida	5 mg
30	

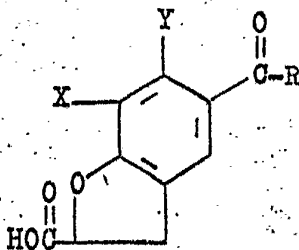
	<u>Por cápsula</u>
1 Lactosa	154 mg
Estearato magnésico	1 mg
Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos
ácidos de dihidrobenzofurano de fórmula:

10



15

donde

X es halógeno, metilo o hidrógeno;

Y es halógeno o metilo;

X e Y pueden estar combinados para formar una cadena hidrocarbónica de 3 a 4 átomos de carbono y

20

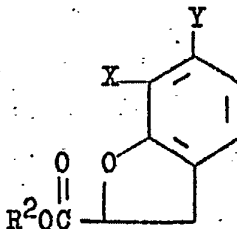
R es fenilo o fenilo monosustituído o disustituído donde el sustituyente es halógeno, metilo, trifluorometilo o metoxi; bencilo o bencilo monosustituído o disustituído en el núcleo donde el sustituyente es halógeno, metilo, metoxi o trifluorometilo o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros conteniendo uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno o un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido, donde el sustituyente es halógeno o metilo;

25

30

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

1



5

con un haluro de acilo de fórmula RCOZ
donde R es el descrito anteriormente y

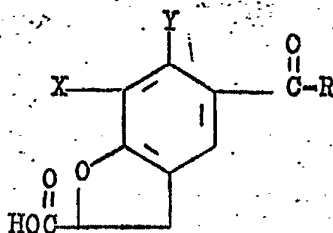
10

Z es halógeno y R² es hidrógeno o alquilo inferior,
en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, a una -
temperatura comprendida entre 0° y 100°C y, opcionalmente,
en un disolvente inerte frente a los reactivos de haluro -
de acilo y benzofurano, seguido de hidrólisis si se emplea
R² igual a alquilo inferior.

15

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para
la preparación de nuevos ácidos de dihidrobenzofurano de -
fórmula:

20



donde

25

X es cloro;

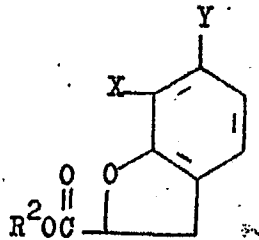
Y es cloro;

R está seleccionado entre el grupo formado por 2-tienilo,
3-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 1,2,5-tiadiazolilo, -
3-metil-1,2,5-tiadiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 5-me
til-2-furilo, fenilo, p-metoxifenilo, p-clorofenilo,
bencilo y p-clorobencilo;

30

1 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compues-
to de fórmula:

5



10

donde R^2 es hidrógeno o alquilo inferior, con un haluro de acilo de fórmula $RCOZ$, donde R es el definido anteriormente y Z es halógeno, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, a una temperatura comprendida entre 0° y $100^{\circ}C$ y, opcionalmente en un disolvente inerte frente a los reactivos de haluro de acilo y benzofurano, seguido de hidrólisis si se emplea R^2 igual a alquilo inferior.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidro-5-(2-tenoil)-benzofuran-2-carboxílico que consiste en hacer reaccionar ácido 6,7-dicloro-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico y cloruro de tiofen-2-carbonilo.

20

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS DE DIHIDROBENZOFURANO.

25

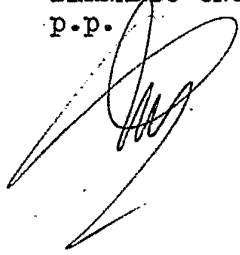
30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de treinta y dós pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 30 Junio 1.976

BERNABDO UNGRIA

p.p.



5

10

15

20

25

30