

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	11 21	NUMERO 445.380	10 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION 20-2-1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
552,402	24-2-1975	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL CC7D//AG1K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS INDENO 5,4-b FURAN (Y TIOFEN) CARBOXILICO 7,7-DISUSTITUIDOS.

71 SOLICITANTE (S)
MERCK & Co. INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey, U.S.A.

72 INVENTOR (ES)
EDWARD J. GRAGOE Jr. and Otto W. WOLTERS DORF Jr. de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

**POOR
QUALITY**



1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

Se describen ácidos 6-oxo-1,2,7,8-tetrahidro(y 7,8-dihidro)-6H-indeno[5,4-b]furan(y tiofen)carboxílico 7,7-disustituídos, sus sales, ésteres y amidas y combinaciones de estos compuestos con agentes antikaluréticos, que poseen actividad diurética-salurética, uricosúrica y anti-hipertensora.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

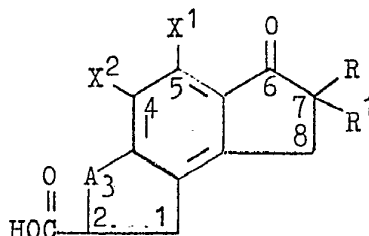
15

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

20

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

25



(I)



1 donde la línea de puntos indica las realizaciones 1,2-
saturadas o insaturadas; A es oxígeno o azufre; R es ari-
lo, arilo sustituido, tienilo o tienilo sustituido; R¹
es alquilo inferior; X¹ es alquilo inferior o halógeno;
5 X² es hidrógeno, alquilo inferior o halógeno.

También se encuentran dentro de la presente inven-
ción las sales, ésteres y amidas respectivas, derivados
de los compuestos antes descritos.

10 Por comodidad, estos compuestos serán denominados
colectivamente en lo que sigue "indenofuranos".

15 Los estudios farmacológicos demuestran que estos
productos son eficaces agentes diuréticos, saluréticos y
uricosúricos que pueden ser utilizados en el tratamiento
de los estados asociados a la retención de electrolitos
y humores y en el tratamiento de la hipertensión. Estos
compuestos son capaces de mantener la concentración de
ácido úrico en el organismo a los niveles previos al tra-
tamiento o incluso producir una disminución de la concen-
tración de ácido úrico cuando se administran en dosis te-
20 rapéuticas en vehículos convencionales.

25 Muchos de los diuréticos y saluréticos actualmente
existentes tienen tendencia, al ser administrados, a in-
ducir una hiperuricemia que puede precipitar ácido úrico
o urato sódico o ambos en el cuerpo y puede causar casos
de gota desde ligeros a graves. Los compuestos de esta

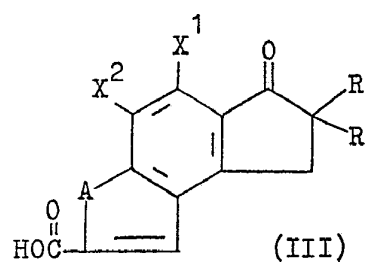
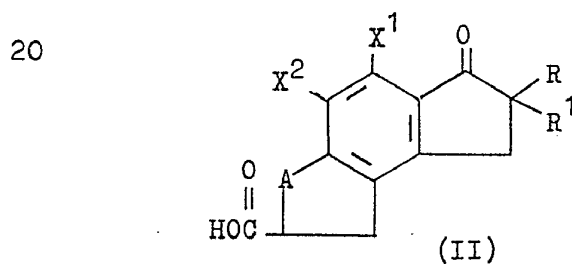
20 FEB 1976

1 invención proporcionan ahora una herramienta eficaz pa-
ra tratar a aquellos pacientes (tanto humanos como ani-
males) que requieren un tratamiento diurético y salurético
5 cuando se utilizan a dosis apropiadas, los compuestos de
esta invención funcionan como agentes uricosúricos.

Por lo tanto, un objeto de esta invención es pro-
porcionar los indenofuranos de la fórmula general ante-
rior y proporcionar procedimientos para la preparación de
10 estos compuestos. Otros objetos de esta invención son
proporcionar composiciones farmacéuticas que contienen
estos indenofuranos y proporcionar métodos de tratamiento
que consisten en administrar estos compuestos y composi-
ciones.

15 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Con fines descriptivos, los indenofuranos de esta
invención (Estructura I anterior) pueden ser representa-
dos de acuerdo con las siguientes fórmulas estructurales:



25



1 donde A, X², X¹, R y R¹ son los definidos anteriormente.

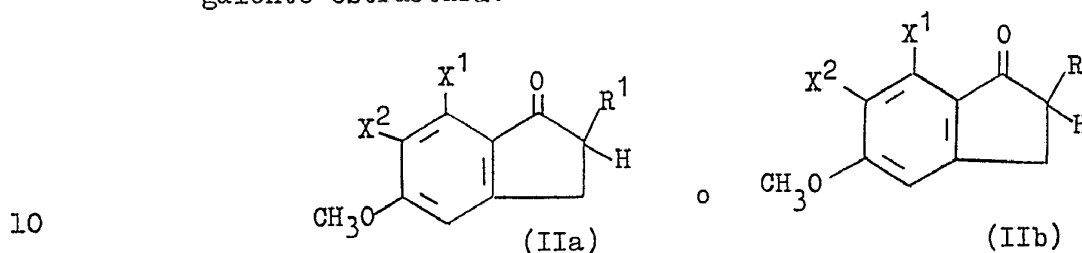
5 Los indenofuranos preferidos de esta invención son aquellos donde A es oxígeno; R es arilo, como fenilo y arilo sustituido donde el sustituyente es alquilo inferior o halógeno; tienilo y tienilo sustituido donde el sustituyente es alquilo inferior o halógeno; R¹ es alquilo inferior de 1 a unos 6 átomos de carbono; X¹ es alquilo inferior de 1 a unos 6 átomos de carbono o halógeno como cloro, fluor y bromo; X² es hidrógeno, alquilo inferior de 10 1 a unos 6 átomos de carbono o halógeno como cloro, fluor y bromo.

15 Los indenofuranos más preferidos de esta invención son aquellos donde A es oxígeno; R es fenilo, p-clorofenilo o tienilo; R¹ es alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono; X¹ es cloro o metilo y X² es hidrógeno, cloro o metilo.

20 De las sales, ésteres y amidas no tóxicos y farmacéuticamente aceptables derivados de (I), las sales preferidas son las de amonio, aminas y las de metales alcalinos, principalmente sodio y potasio; los ésteres preferidos son los derivados de los alcanoles inferiores de 1 a unos 6 átomos de carbono; las amidas preferidas son las derivadas de monoalquil(inferior)aminas y dialquil(inferior)aminas y las heteroaminas como piperidina, morfolina y si-
25 milares.

1 Los indenofuranos de esta invención pueden ser pre-
parados esencialmente por dos esquemas básicos de síntesis, B y C.

5 El compuesto central del esquema B es un derivado de 5-metoxi-indanona apropiadamente sustituido de la siguiente estructura:



15 donde X^1 , X^2 , R y R^1 son los definidos anteriormente. La preparación de indanonas representativas de estructura (IIa) ha sido descrita con detalle en la patente belga nº 806.036 (12 de Abril de 1974). Las indanonas de estructura (IIb) se preparan por reacción de Friedel-Crafts de un anisol apropiadamente sustituido, seguido de una reacción de Mannich modificada y cicloalquilación como se indica en el Esquema A. El Esquema A puede ser descrito en

20 general de la siguiente manera:

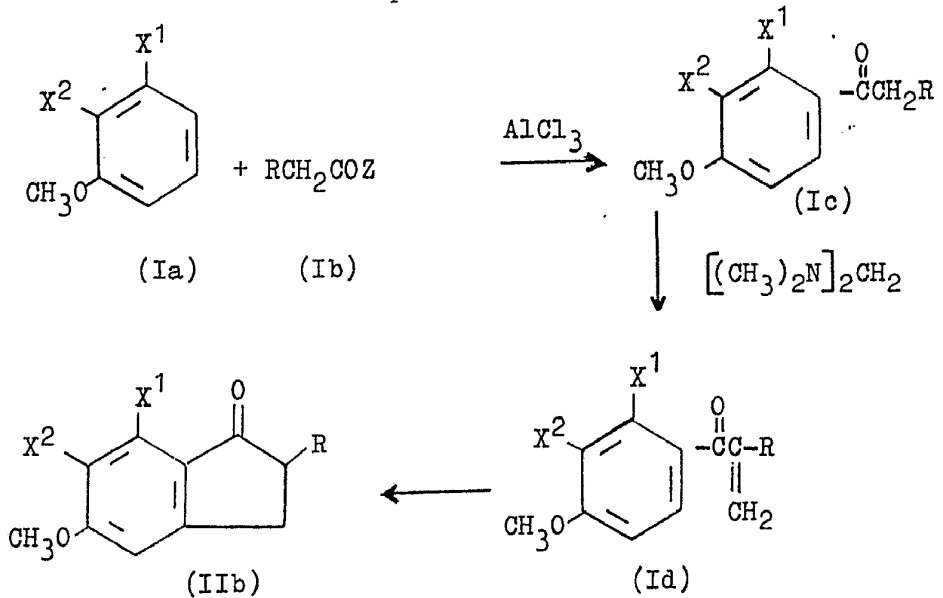
25

20 FEB 1970

1

Esquema A

5



10

15

20

25

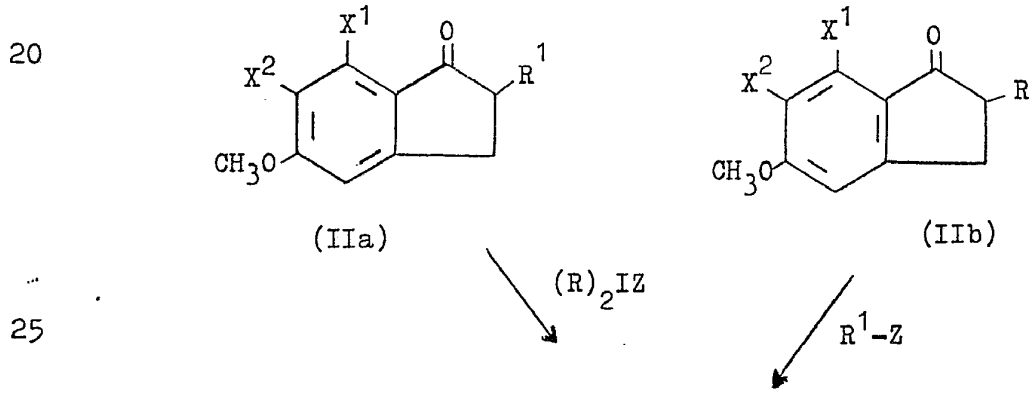
De acuerdo con el Esquema A, se hace reaccionar un anisol apropiadamente sustituido (Ia), en condiciones de Friedel-Crafts, con un haluro de ácido carboxílico (Ib), donde R ha sido definido anteriormente y Z es halógeno como cloro o bromo, para dar la especie 4-acilada (Ic). Los catalizadores adecuados para la reacción son el cloruro de aluminio, el cloruro de estaño y similares. El disolvente y la temperatura de reacción no son críticos ya que puede emplearse cualquier disolvente que sea inerte frente a los reactivos haluro de acilo y anisol. En este aspecto, los disolventes adecuados son los hidrocarburos ali-

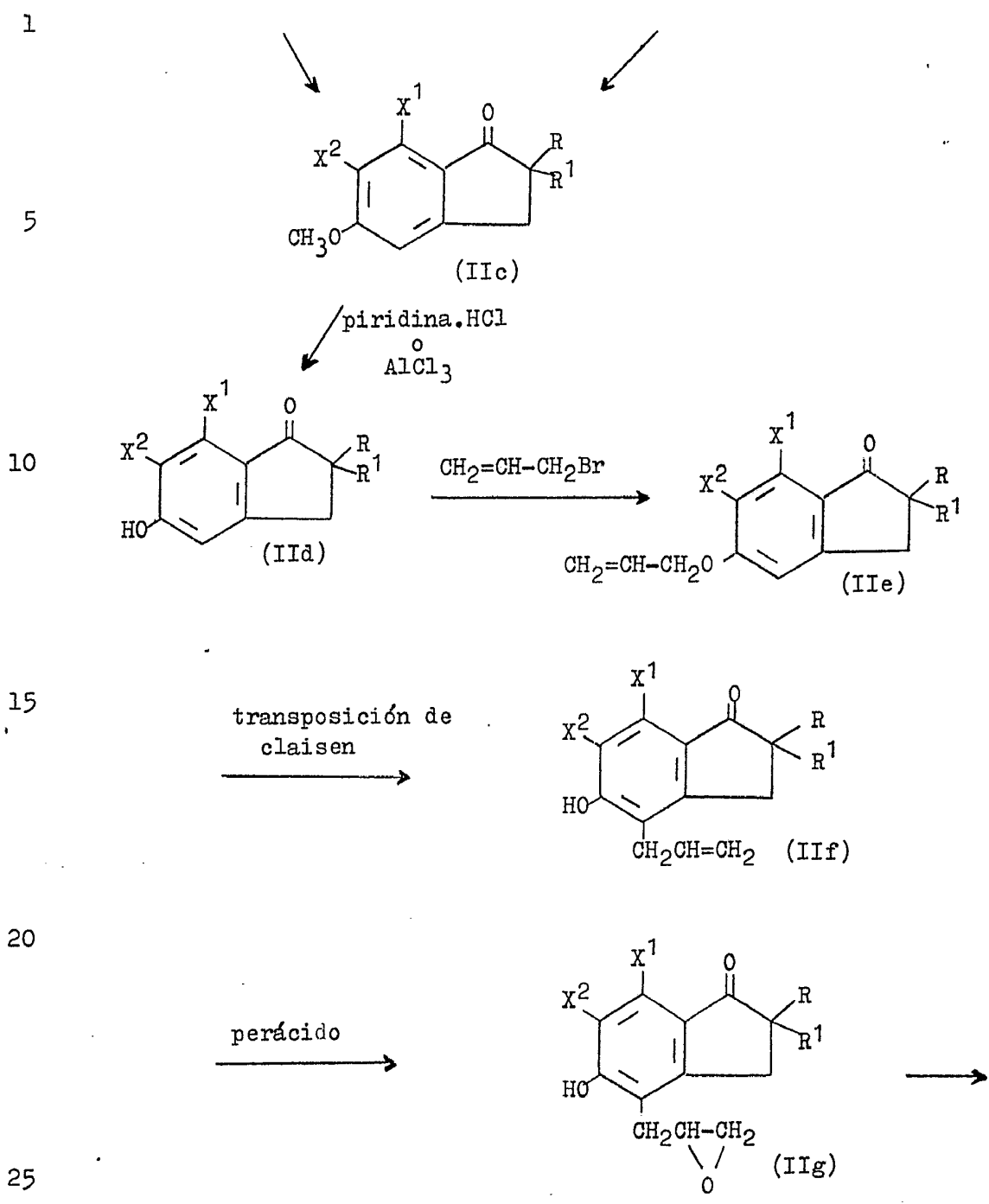
1 fáticos y cicloalifáticos como heptano, ciclohexano y
similares; disulfuro de carbono e hidrocarburos haloge-
nados como tetracloruro de carbono, cloruro de metileno
y similares. Típicamente la reacción se efectúa entre 0°C
5 y la temperatura de reflujo del disolvente particular em-
pleado, siendo las condiciones preferidas las que utili-
zan disulfuro de carbono a 0°C.

El producto de la reacción de Friedel-Crafts (Ic)
se convierte en el derivado 2'-metilénico (Id) mediante
una reacción de Mannich modificada por tratamiento de
10 (Ic) con bis(dimetilamino)metano en presencia de anhídri-
do acético. La cicloalquilación de (Id) en presencia de
un ácido de Lewis como ácido sulfúrico, ácido trifluoracé-
tico o ácido polifosfórico produce (IIb).

15 El Esquema B puede ser descrito en general de la
siguiente forma:

Esquema B

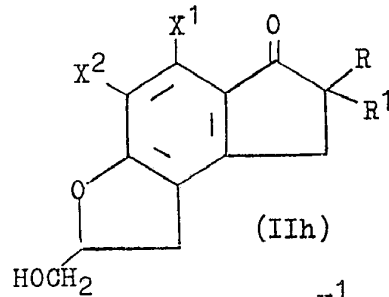






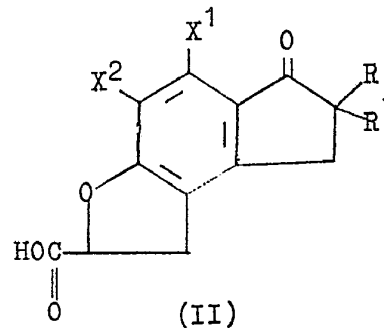
1

5



10

oxidación



15

De acuerdo con el Esquema B, una indanona apropiadamente sustituida (IIa) es arilada empleando un haluro de diaryliodonio ($[R]_2IZ$), donde Z es halógeno; especialmente yoduro o bromuro, para dar (IIc). Análogamente, (IIb) es alquilado con R^1Z para dar (IIc) por otra vía. El tratamiento de (IIc) con hidrocloreuro de piridina o con cloruro de aluminio en un disolvente inerte produce la indanona (IIId).

20

25

La indanona (IIId) es después tratada con bromuro de alilo para dar el correspondiente éter 5-alfílico (IIe). Típicamente se emplea el bromuro de alilo en exceso; de hecho, puede servir como disolvente de reacción. Pueden



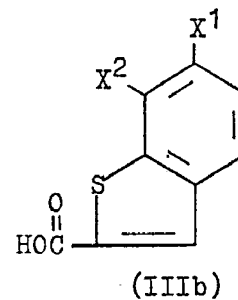
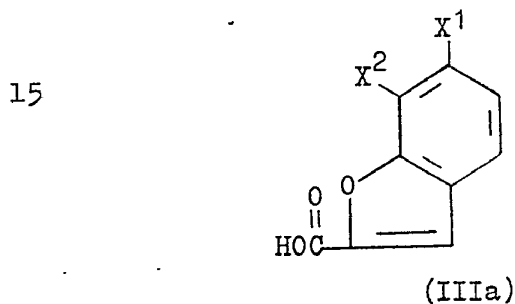
1 emplearse otros disolventes siempre que sean compatibles
con el curso deseado de la reacción, por ejemplo etanol,
dimetilformamida y similares. Típicamente la reacción se
lleva a cabo en presencia de una base como alcóxido sódico,
5 co, carbonato potásico y similares, a una temperatura comprendida
aproximadamente entre 25 y 100°C y es prácticamente completa
en unas 0,5 a 2 horas. La transposición de Claisen para obtener
el compuesto 4-alílico (IIIf) se efectúa por calefacción continua
de la mezcla de reacción entre unos 100 y unos 220°C. Alternativamente,
10 puede separarse la especie 5-aliloxi de la mezcla de reacción,
disolverla en un disolvente como N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina
y similares y calentarla a la temperatura de reflujo del disolvente
durante 0,5 a 4 horas para dar (IIIf). El núcleo de indenofurano
(IIH) se obtiene a partir de la especie (IIIf) por tratamiento con un
15 perácido como ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético y similares,
en un disolvente como cloruro de metileno, cloroformo, ácido acético
y similares, a una temperatura comprendida entre unos 0°C y la
temperatura de reflujo del disolvente con lo que el epóxido (IIg)
que se forma inicialmente se cicla a (IIH). Por oxidación del hidroximetil-
indenofurano resultante (IIH) se obtienen los indenofuranos de esta
20 invención (II). Normalmente la oxidación se efectúa con
agentes oxidantes como ácido crómico, permanganato potásico-

25

1 co y similares; la temperatura de reacción está compren-
dida típicamente entre unos 0°C y la temperatura de re-
flujo del disolvente.

5 El Esquema B es el más adecuado para la preparación
de las especies saturadas de esta invención representadas
por la estructura II antes descrita.

10 El Esquema C es especialmente adecuado para la pre-
paración de los compuestos 1,2-insaturados (III); los com-
puestos 1,2,7,8-tetrahidro saturados se obtienen fácilm-
te a partir de los primeros por reducción. El compuesto
central del Esquema C es un ácido benzofuran(o benzotio-
fen)-2-carboxílico apropiadamente 6,7-disustituído (IIIa)
y (IIIb), respectivamente,



20 donde X² y X¹ han sido definidos anteriormente. Estos com-
puestos de benzofurano y benzotiofeno son conocidos y ase-
quibles. Véanse, por ejemplo, las patentes estadouniden-
ses 3.627.785 (14 de Diciembre de 1971) y 3.651.094 (21
de Marzo de 1972). Alternativamente, estos compuestos pue-
25 den ser fácilmente preparados por procedimientos conoci-



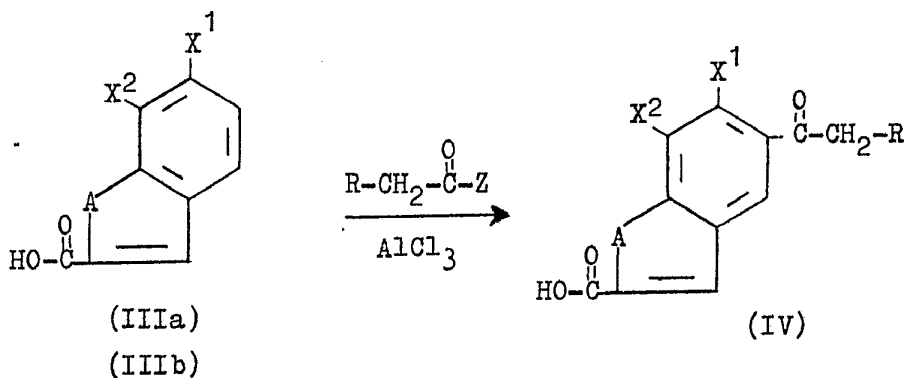
1 dos. Por ejemplo, el benzofurano de estructura (IIIa)
puede ser fácilmente preparado a partir de un fenol apro-
piadamente 2,3-disustituido en reacción con ácido málico
5 en ácido sulfúrico concentrado para formar la correspon-
diente cumarina disustituída que por bromación y poste-
rior tratamiento con hidróxido potásico en etanol forma
el compuesto (IIIa).

El Esquema C puede ser descrito en general de la
siguiente forma:

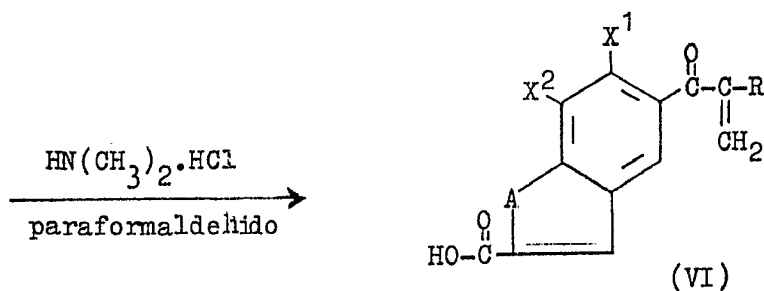
10

Esquema C

15

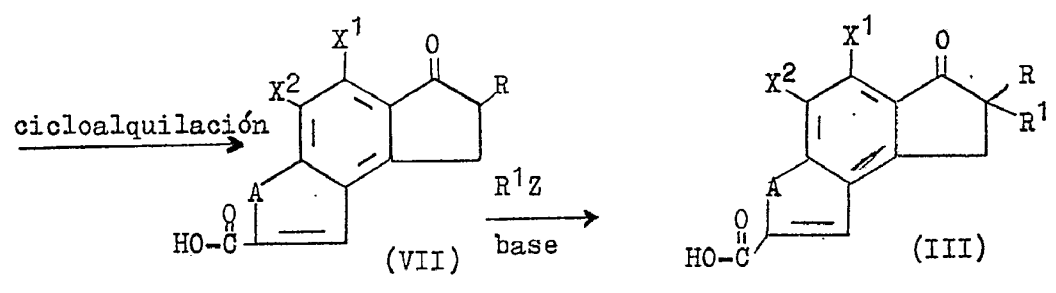


20

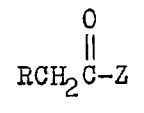


25

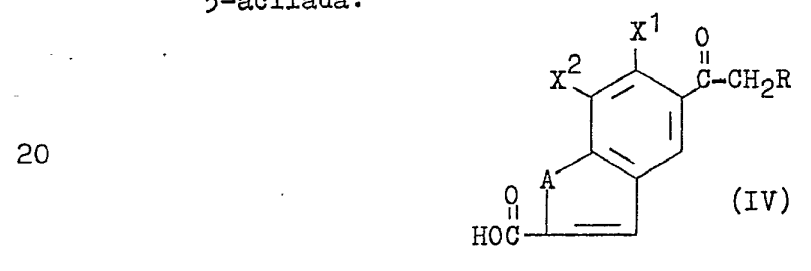
1
5



De acuerdo con el Esquema C, se hace reaccionar en condiciones de Friedel-Crafts un ácido benzofuran(o benzotiofen)-2-carboxílico apropiadamente sustituido (IIIa) (IIIb) con un haluro (o anhídrido) de ácido carboxílico de fórmula:



15 donde R ha sido previamente definido y Z es halógeno como cloro o bromo, para formar la correspondiente especie 5-acilada:

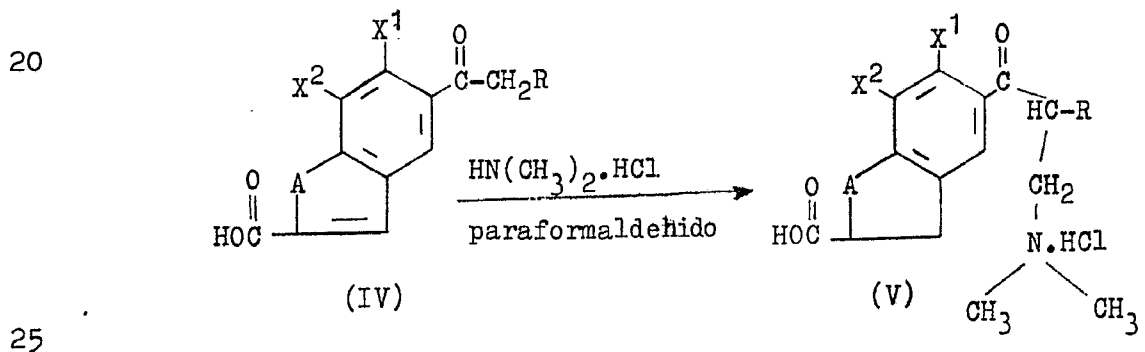


25 donde A es oxígeno o azufre, respectivamente. Los catalizadores adecuados para la reacción son cloruro de alumi-



1 nio, cloruro de estaño(IV) y similares. El disolvente y
la temperatura de reacción no son críticos ya que puede
emplearse cualquier disolvente que sea inerte frente a
los reactivos haluro de acilo y benzofurano (benzotiofeno).
5 En este aspecto, los disolventes adecuados son los hidro-
carburos alifáticos y cicloalifáticos como heptano, ciclo-
hexano y similares; los nitrohidrocarburos como nitroben-
ceno y similares y los hidrocarburos halogenados como tetra-
10 cloruro de carbono, cloruro de metileno y similares. Típi-
camente la reacción se lleva a cabo desde 0° hasta la tem-
peratura de reflujo del disolvente particular empleado.

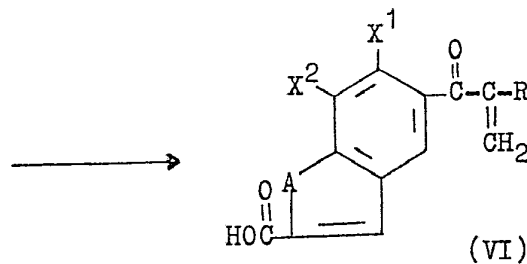
El producto de Friedel-Crafts (IV) se prepara para
la cicloalquilación al indenofurano final de esta inven-
ción por el siguiente método. Se prepara un derivado 2'-
15 metilénico (VI) a través de un intermediario de Mannich
(V) por tratamiento de (IV) en paraformaldehído, en pre-
sencia de una amina secundaria como hidrócloruro de dime-
tilamina y similares:





20 FEB. 1976

1



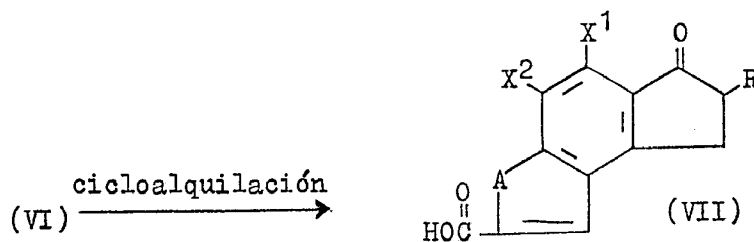
5

El compuesto 2'-metilénico (VI) se obtiene a partir del intermediario de Mannich (V) por tratamiento con una solución acuosa de bicarbonato sódico, acetato sódico o dimetilformamida anhidra.

10

La cicloalquilación del compuesto (VI) así preparado da lugar a los indenofuranos de esta invención. La cicloalquilación se efectúa por tratamiento con un ácido de Lewis como ácido sulfúrico concentrado, ácido polifosfórico, trifluoruro de boro y similares, a una temperatura de 0°C a 60°C aproximadamente. Las siguientes ecuaciones ilustran este procedimiento:

15



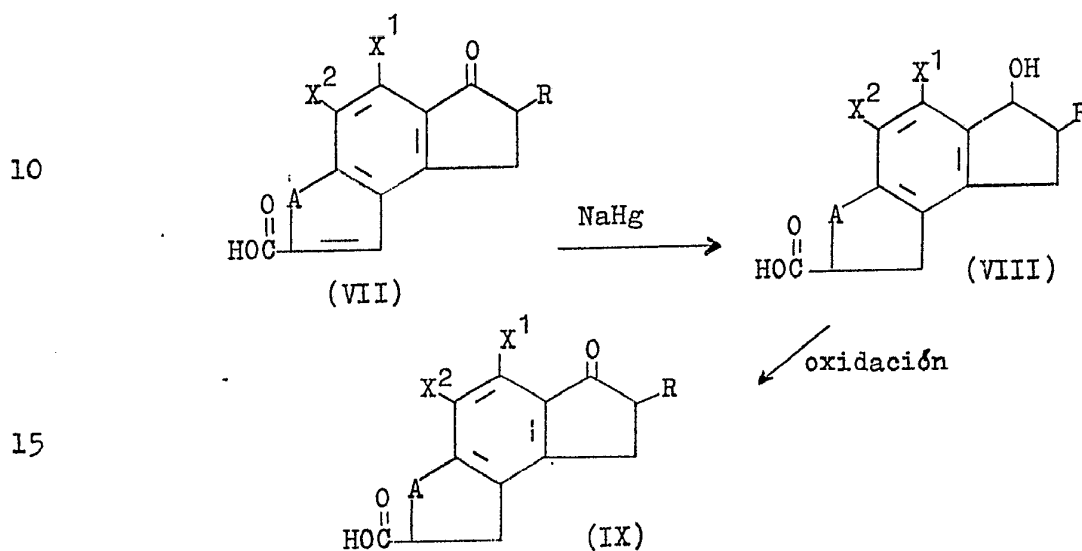
20

25

Todos los compuestos de esta invención pueden obtenerse a partir de los compuestos 1,2-insaturados antes



1 descritos. Los compuestos 1,2-dihidrogenados son fácil-
mente preparados por reducción con amalgama de sodio se-
guida de oxidación del carbinol resultante (que también
son diuréticos/saluréticos, uricosúricos y antihiperten-
5 sores) a la forma ceto deseada. La siguiente ecuación
ilustra en general este proceso:



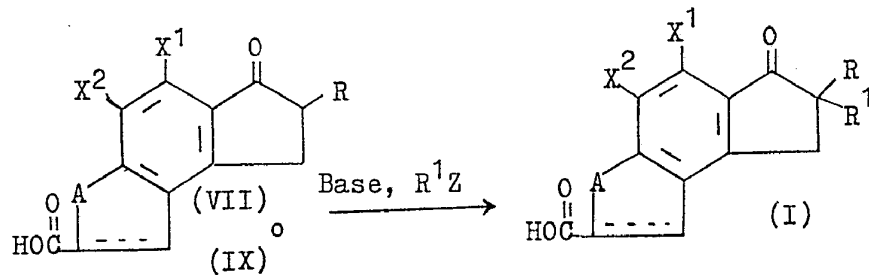
20 Típicamente la reducción se lleva a cabo en un ex-
ceso de solución acuosa de bicarbonato sódico y normal-
mente la reacción es completa en unas 2 a unas 24 horas
a 0-25°C aproximadamente. Los agentes oxidantes adecuados
son el ácido crómico, permanganato potásico y similares.
25 Normalmente la oxidación se realiza en un disolvente co-

20 FEB. 1975

1 mo acetona, agua y similares.

Finalmente se preparan convenientemente los com-
puestos 7,7-disustituídos por alquilación de (VII) o (IX)
de acuerdo con la siguiente ecuación generalizada:

5



10

donde A, R¹, R, X², X¹ y la línea de puntos han sido de
finidos y Z es halógeno como bromo, cloro, yodo y simi-
lares. La alquilación antes descrita se efectúa calentan-
do primero el indenofurano 7-sustituído con una base ade-
cuada, por ejemplo un hidruro de metal alcalino como hi-
druro sódico y similares o un alcóxido de metal alcalino,
por ejemplo terc-butóxido potásico y similares; otras ba-
ses que pueden ser empleadas son amida sódica, amida de
litio y similares. El carbanión resultante se trata des-
pués con un agente alquilante R¹Z. Puede utilizarse cual-
quier disolvente que sea inerte o prácticamente inerte
frente a las sustancias reaccionantes. Entre los disolven-
tes adecuados se encuentran el 1,2-dimetoxietano, butanol
terciario, benceno, dimetilformamida y similares. La reac-
ción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida

25



1 entre 25 y 100°C aproximadamente.

 Como se ha mencionado anteriormente, las sales no
tóxicas y farmacéuticamente aceptables de los ácidos del
Compuesto I se encuentran comprendidas dentro de esta in-
5 vención. Estas sales son las de metales alcalinos, meta-
les alcalino-térreos y aminas como amoniaco, aminas pri-
marias y secundarias e hidróxidos de amonio cuaternario.
Los cationes metálicos especialmente preferidos son los
derivados de los metales alcalinos, v.g. sodio, potasio,
10 litio y similares y de los metales alcalino-térreos, v.g.
calcio, magnesio y similares y otros metales, v.g. alumi-
nio, hierro y cinc.

 Pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables
a partir de amoniaco, aminas primarias, secundarias o ter-
15 ciarias o hidróxidos de amonio cuaternario, como metil-
amina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, N-metilhe-
xilamina, bencilamina, α -fenetilamina, etilendiamina, pi-
peridina, 1-metilpiperazina, morfolina, pirrolidina, 1,4-
dimetilpiperazina, etanolamina, dietanolamina, trietanol-
20 amina, tri(hidroximetil)aminometano, N-metilglucamina,
N-metilglucosamina, efedrina, procaína, hidróxido de te-
trametilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, benciltrime-
tilamonio y similares. Estas sales son especialmente úti-
les como soluciones parenterales porque son muy solubles
25 en los vehículos farmacéuticos como agua o alcohol.



1 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
5 ejemplo, los ésteres pueden ser preparados por reacción
de un ácido indenofuran(o indenotiofen)-2-carboxílico de
esta invención con un alcohol, por ejemplo con un alcohol
inferior como metanol o etanol. Las amidas pueden ser pre-
paradas convirtiendo el mismo ácido en su correspondiente
10 cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de tionilo,
seguido de tratamiento de dicho cloruro de ácido con amo-
niaco, o una monoalquil(inferior)amina, dialquil(inferior)-
amina o heteroamina apropiada, como piperidina, morfolina
y similares, para producir la correspondiente amida. Estos
15 y otros métodos equivalentes para la preparación de los
ésteres y amidas de los productos de esta invención resul-
tarán evidentes al que posea una experiencia corriente en
este campo y hasta el grado en que dichos derivados sean
atóxicos y fisiológicamente aceptables por el organismo,
20 estos derivados son los equivalentes funcionales de los
correspondientes ácidos libres de esta invención.

Los compuestos aquí descritos contienen uno o más
átomos de carbono asimétricos (es decir, en las posicio-
nes 2 y 7 del anillo de indenofurano). Cuando se presenta
25 esta situación, los diastereómeros pueden ser separados



1 por métodos muy conocidos por los expertos en este cam-
po y los antípodas ópticos pueden ser separados por mé-
todos descritos más adelante. Por lo tanto, esta inven-
ción abarca no solamente los diastereómeros de ácido
5 indeno[5,4-b]-furan-2-carboxílico racémico sino también
sus antípodas ópticamente activos.

El que se forme uno u otro o los dos posibles
diastereómeros depende en gran parte de la estructura de
(IIg) y de las condiciones de reacción bajo las cuales
10 se forma el anillo de furano, es decir, el medio que pre-
valece durante la conversión de (IIg) en (IIh). Las tem-
peraturas de reacción bajas (v.g. desde 0°C hasta la tem-
peratura ambiente) favorecen la formación del diastereó-
mero α (véase el Ejemplo 1), mientras que las temperatu-
15 ras más altas (v.g. de 65° a 125°C) favorecen la forma-
ción del diastereómero β (véase el Ejemplo 2). Si se pro-
ducen mezclas de los dos diastereómeros, pueden ser sepa-
radas e identificadas por medios convencionales, v.g.
cristalización fraccionada o cromatografía ya que poseen
20 unos puntos de fusión y unas propiedades de solubilidad
suficientemente diferentes.

La separación de los isómeros ópticos de los ácidos
racémicos puede ser realizada formando una sal de la mez-
cla racémica con una base ópticamente activa tal como (+)
25 o (-) anfetamina, (-)-cinconidina, deshidroabietilamina,



1 (+) o (-)- α -metilbencilamina, (+) o (-)- α -(1-naftil)etil-
amina, brucina o estricnina y similares, en un disolvente
adecuado como metanol, etanol, 2-propanol, benceno, aceto-
nitrilo, nitrometano, acetona y similares. Así se forman
5 en la solución dos sales diastereoméricas, una de las cua-
les es habitualmente más soluble que la otra en el disol-
vente. Por recristalizaciones repetidas de la sal crista-
lina se obtiene generalmente un enantiómero puro. El ácido
indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico ópticamente puro se ob-
10 tiene por acidulación de la sal con un ácido mineral, ex-
tracción en éter, evaporación del disolvente y recrista-
lización del antípoda ópticamente puro.

Los otros antípodos ópticamente puros pueden ser ob-
tenidos generalmente utilizando una base diferente para
15 formar la sal diastereomérica. Es ventajoso aislar el áci-
do parcialmente resuelto de los filtrados de la purifica-
ción de una sal diastereomérica y purificar mejor esta sus-
pensión mediante el uso de otra base ópticamente activa.

Aunque los diuréticos frecuentemente salvan la vida
20 debido a los efectos terapéuticos beneficiosos antes men-
cionados, la mayoría de ellos tienen el inconveniente de
producir la excreción de cantidades apreciables de iones
potasio. Cuando ocurre una pérdida excesiva de iones pota-
sio, se produce una grave debilidad muscular y una sensa-
25 ción de extremo agotamiento físico. El paciente elimina



1 los iones sodio indeseables debido a la acción de las dro-
gas diuréticas pero la eliminación indeseable de los io-
nes potasio producen desequilibrio que no debe permitirse
que persista.

5 Esta invención también implica la co-administración
de un indeno [5,4-b]furano con un pirazinoilguanidina en
forma de sal y/o en forma de mezcla con un hidrocloreuro de
una pirazinoilguanidina, para evitar con ello la elimina-
ción de cantidades excesivas de iones potasio sin alterar
10 o efectivamente aumentar la cantidad de iones sodio que
son eliminados.

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

Otra ventaja de las sales de N-amidino-3,5-diamino-
6-cloropirazincarboxamida de los diuréticos de indeno-
[5,4-b]furano es su insolubilidad que hace que la absor-
ción gastrointestinal de las sales sea más lenta y más
20 gradual, proporcionando así un método químico de conse-
guir el mismo efecto que con la microencapsulación.

Los ejemplos que siguen ilustran los productos in-
denofuránicos de esta invención y los métodos para su
25 preparación. Sin embargo, los ejemplos son solamenteilus-



20 FEB. 1976

1 trativos y resultará evidente para los que posean una ex-
 periencia normal en este campo que todos los productos
 abarcados por la descripción anterior de esta invención
 también pueden ser preparados de forma análoga empleando
5 los materiales de partida apropiados en lugar de los indi-
 cados en los ejemplos.

EJEMPLO 1

Acido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-
6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero α)

10 Etapa A: 2',3'-Dicloro-4'-metoxi-isobutirofenona

 Se enfría a 5°C una mezcla agitada de 100 g (0,565 mo-
 les) de 2,3-dicloroanisol y 66 g (0,62 moles) de cloruro
 de isobutirilo en 400 ml de cloruro de metileno y se trata
 con 83 g (0,62 moles) de cloruro de aluminio durante un pe-
15 riodo de 1 hora. Se deja que la mezcla de reacción se ca-
 liente a 25°C y al cabo de 24 horas se vierte en 400 ml de
 agua de hielo y 30 ml de ácido clorhídrico. La fase orgá-
 nica se lava con hidróxido sódico al 5 % y agua, se seca
 sobre sulfato magnésico y se destila a presión reducida
20 dando 68 g de 2',3'-dicloro-4'-metoxi-isobutirofenona que
 destila a 120-130°C/0,5 mm.

 Análisis elemental para $C_{11}H_{12}Cl_2O_2$:

 Calculado : C, 53,46; H, 4,89

 Encontrado: C, 54,25; H, 5,07.

25



1 Etapa B: 2-Bromo-2',3'-dicloro-4'-metoxiisobutirofenona

Una solución agitada de 45 g (0,183 moles) de 2',3'-dicloro-4'-metoxi-isobutirofenona en 150 ml de ácido acético se trata durante media hora con 30 g (0,187 moles) de bromo. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos y después se vierte en 600 ml de agua de hielo conteniendo 2 g de bisulfito sódico. La 2-bromo-2',3'-dicloro-4'-metoxi-isobutirofenona que se separa (48 g) funde a 72-73°C después de recristalizada en hexano.

10 Análisis elemental para $C_{11}H_{11}BrCl_2O_2$:

Calculado : C, 40,52; H, 3,40

Encontrado: C, 40,68; H, 3,38.

Etapa C: 2-Metilen-2',3'-dicloro-4'-metoxipropiofenona

15 Se agita a 95°C en atmósfera inerte, durante 3 horas, una solución de 32 g (0,1 moles) de 2-bromo-2',3'-dicloro-4'-metoxi-isobutirofenona y 17,4 g (0,2 moles) de bromuro de litio anhidro en 200 ml de dimetilformamida y después se vierte en 500 ml de agua de hielo. La 2-metilen-2',3'-dicloro-4'-metoxipropiofenona que se separa funde a 59°C después de recristalizada en éter de petróleo.

20

Análisis elemental para $C_{11}H_{10}Cl_2O_3$:

Calculado : C, 53,90; H, 4,11

Encontrado: C, 53,72; H, 4,11.

25



1 Etapa D: 2-Metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

Se deja en reposo a 25°C durante 24 horas una solución de 40 g (0,163 moles) de 2-metilen-2',3'-dicloro-4'-metoxipropiofenona en 75 ml de ácido sulfúrico concentrado y después se vierte lentamente sobre 500 ml de agua de hielo fuertemente agitada. La 2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que se separa (40 g) funde a 129°C después de recristalizada en metilciclohexano.

Análisis elemental para $C_{11}H_{10}Cl_2O_2$:

10 Calculado : C, 53,90; H, 4,11

Encontrado: C, 53,84; H, 4,00.

Etapa E: 2-Metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

Se añaden 8,42 g (0,075 moles) de terc-butóxido potásico disueltos en 300 ml de terc-butanol a una solución a reflujo de 12,26 g (0,05 moles) de 2-metil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona, se continúa refluendo durante 2 horas, después se añade una suspensión de 19,0 g (0,06 moles) de cloruro de difenilyodonio en 1 litro de terc-butanol y se continúa refluendo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a 25°C, se añaden 300 ml de agua y la mezcla se concentra a sequedad a vacío para dar 4,97 g de 2-metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona que funde a 161-163°C después de cristalizada en benceno/ciclohexano 1:2.

25



1 Análisis elemental para $C_{17}H_{14}Cl_2O_2$:
 Calculado : C, 63,57; H, 4,39
 Encontrado: C, 63,24; H, 4,68.

Etapa F: 2-Metil-2-fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

5 Se calienta a $175^{\circ}C$, durante 1 hora, una mezcla agi-
 tada de 4,94 g (0,015 moles) de 2-metil-2-fenil-5-metoxi-
 6,7-dicloro-1-indanona y 50 g de hidrocioruro de piridina
 y después se vierte en 500 ml de agua. La 2-metil-2-fenil-
 5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona que se separa (2,05 g)
10 funde a $194-196^{\circ}C$ después de recristalizada en etanol/agua
 2:1.

 Análisis elemental para $C_{16}H_{12}Cl_2O_2$:
 Calculado : C, 62,56; H, 3,94
 Encontrado: C, 62,60; H, 4,11.

15 Etapa G: 2-Metil-2-fenil-5-aliloxi-6,7-dicloro-1-indanona

 Se calienta a $55^{\circ}C$, durante 1 hora, una mezcla agi-
 tada de 15 g (0,049 moles) de 2-metil-2-fenil-5-hidroxi-
 6,7-dicloro-1-indanona, 7,4 g (0,053 moles) de carbonato
 potásico y 6,58 g (0,054 moles) de bromuro de alilo en 80 ml
20 de dimetilformamida y después se vierte en 400 ml de agua.
 La 2-metil-2-fenil-5-aliloxi-6,7-dicloro-1-indanona que
 se separa funde a $105^{\circ}C$ después de recristalizada en ci-
 clohexano.

25 Análisis elemental para $C_{19}H_{16}Cl_2O_2$:
 Calculado : C, 65,72; H, 4,64
 Encontrado: C, 66,14; H, 4,65.



1 Etapa H: 2-Metil-2-fenil-4-alil-5-hidroxi-6,7-dicloro-
 1-indanona

 Se calienta a reflujo durante hora y media una mez-
cla de 11,5 g (0,036 moles) de 2-metil-2-fenil-5-aliloxi-
5 6,7-dicloro-1-indanona en 120 ml de N,N-dietilanilina y
después se vierte sobre un exceso de ácido clorhídrico
diluido y frío. El producto se extrae en éter, se lava
con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por
evaporación del éter se obtiene 2-metil-2-fenil-4-alil-
10 5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona que funde a 125°C des-
pués de cristalizada en cloruro de butilo.

 Análisis elemental para $C_{19}H_{16}Cl_2O_2$:

 Calculado : C, 65,72; H, 4,64;

 Encontrado: C, 65,65; H, 4,74.

15 Etapa I: 4,5-Dicloro-2-hidroximetil-6-oxo-7-metil-7-
 fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furano
 (isómero α)

 A una solución de 8,2 g (0,024 moles) de 2-metil-2-
fenil-4-alil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona en 80 ml de
20 diclorometano se añaden 150 mg de acetato sódico y
6 ml de ácido peracético al 40 %. La mezcla de reacción
se agita a 25°C durante 12 días, durante los cuales se aña-
den a intervalos de cuatro días porciones de 1 ml de áci-
do peracético al 40 %. La mezcla de reacción se lava con
25 agua, solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera.



1 Se destila el disolvente a presión reducida y el aceite
residual se calienta a 120°C durante 20 minutos dando
4,5-dicloro-2-hidroximetil-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-
5 tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furano (isómero α) que se uti-
liza en la siguiente etapa sin purificarlo más.

Etapa J: Acido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-
tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furano-2-carboxílico
(isómero α)

10 Al compuesto obtenido por el procedimiento descrito
en la Etapa I, disuelto en 300 ml de acetona, se añade
una solución oxidante constituida por 7 g de trióxido de
cromo disuelto en una mezcla de 50 ml de agua y 6,2 ml
de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se
15 agita durante 18 horas a 25°C. La solución acetónica que
contiene el producto se separa por decantación de las sa-
les precipitadas, se diluye con 300 ml de agua, se trata
con 0,5 g de sulfito sódico, se destila a presión reducida
hasta un volumen de 300 ml, se extrae con éter que se la-
va con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro pa-
20 ra dar ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-
tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero α)
que funde a 244°C después de recristalizado en nitrometa-
no.

25 Análisis elemental para $C_{19}H_{14}Cl_2O_4$:



1 Calculado : C, 60,49; H, 3,74; Cl, 18,80;
 Encontrado: C, 59,66; H, 4,01; Cl, 19,01.

EJEMPLO 2

5 Acido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahi-
 dro-6H-indeno [5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero β)

Etapa A: 2',3'-Dicloro-4'-metoxi-2-fenilacetofenona

10 Se añaden poco a poco 395 g de cloruro de aluminio
 a una solución agitada de 500 g de 2,3-dicloroanisol y
 392 ml de cloruro de fenilacetilo en 1200 ml de disulfu-
 ro de carbono, enfriando a 5°C en un baño de agua de hie-
15 lo. Después de la adición, se deja que la mezcla de reac-
 ción se caliente a la temperatura ambiente con lo que se
 forma una masa sólida. Después de permanecer en reposo a
 20-25°C durante la noche, la vasija de reacción se lava
 con nitrógeno durante 15 minutos y se añaden lentamente
 hielo machacado (alrededor de 2 kg) y 400 ml de HCl 12 N
 alternativamente, enfriando en un baño de hielo. La goma
 sólida de color amarillo pálido que precipita se recoge
 filtrando en la trompa de agua sobre un embudo de vidrio
20 sinterizado para separar tanto el agua como el disulfuro
 de carbono. El producto sólido se lava bien con agua y se
 seca por succión. Para separar el disulfuro de carbono re-
 sidual, el producto se tritura con hexano y de nuevo se
 recoge por filtración. El rendimiento después de secar en
25 una estufa de vapor a 70°C durante 18 horas es de 803,5 g



1 (97 %), p.f. 125-127°C. Una muestra recristalizada en benceno-ciclohexano. (2:1) funde a 128-129°C.

Análisis elemental para $C_{15}H_{12}Cl_2O_2$:

Calculado : C, 61,04; H, 4,10;

5 Encontrado: C, 61,46; H, 4,11.

Etapa B: 2',3'-Dicloro-4'-metoxi-2-fenilacrilofenona

Se suspenden 300 g de 2',3'-dicloro-4'-metoxi-2-fenilacetofenona en 1000 ml de N,N,N,N-tetrametilmetanodiamina a 25°C bajo nitrógeno y se añaden gota a gota 1000 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se mantiene por debajo de 40°C enfriando en un baño de agua de hielo y regulando la velocidad de adición del anhídrido. La mezcla de reacción se deja a 25°C durante una hora y después se agrega lentamente sobre 8 litros de una mezcla de hielo machacado y agua, con agitación. El precipitado sólido blanco se recoge filtrando por succión, se lava con agua y se seca al aire a 25°C durante 2 días. Rendimiento: 310,5 g (99 %), p.f. 87-89°C. Una muestra recristalizada en benceno-hexano funde a 87-89°C.

20 Análisis elemental para $C_{16}H_{12}Cl_2O_2$:

Calculado : C, 62,56; H, 3,94;

Encontrado: C, 62,67; H, 4,04.

Etapa C: 2-Fenil-5-metoxi-6,6-dicloro-1-indanona

25 Se añaden gota a gota 160 g de 2',3'-dicloro-4'-metoxi-2-fenilacrilofenona disueltos en 4 litros de



1 diclorometano a una mezcla de 2 litros de ácido sulfúrico
12 N. y 2 litros de diclorometano a una temperatura de 5°C, durante
un periodo de 3 horas. La mezcla de reacción se agita du-
rante 30 minutos más y después se vierte lentamente sobre
5 hielo machacado. Se separa la capa de diclorometano, se la-
va con solución saturada de cloruro sódico y después se
seca sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se se-
para a presión reducida dejando un residuo sólido pardo
pálido. Secando en una estufa de vapor a 70°C, se obtienen
10 120,5 g de producto (75 %), p.f. 187-192°C. Una muestra
recristalizada en benceno-ciclohexano 2:1 funde a 193-
195°C.

 Análisis elemental para $C_{16}H_{12}Cl_2O_2$:

 Calculado : C, 62,56; H, 3,94;

15 Encontrado: C, 62,84; H, 4,00.

Etapa D: 2-Metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona

 Se disuelven 50,84 g de 2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-
1-indanona en 700 ml de dimetilformamida seca y 700 ml de
benceno, en un matraz de 3 litros provisto de una entrada
de nitrógeno, un refrigerante de aire y una tolva para el
20 $NaOCH_3$. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hie-
lo y se añaden 103 ml de yodometano. Se agregan poco a
poco desde la tolva, durante un periodo de 3/4 de hora,
13,5 g de $NaOCH_3$. Después de agitar durante media hora en
25 un baño de agua de hielo, la mezcla de reacción se agre-



1 ga sobre 4 litros de agua y se extrae con benceno. Se se
para la capa bencénica, se seca sobre tamices molecula-
res y se concentra a sequedad para dar 2-metil-2-fenil-
5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona, p.f. 164-165°C después
5 de recrystalizar en benceno-ciclohexano 1:2.

Análisis elemental para $C_{17}H_{14}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 63,57; H, 4,39;

Encontrado: C, 63,24; H, 4,68.

Etapa E: 2-Metil-2-fenil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

10 Una mezcla agitada de 4,94 g (0,015 moles) de 2-me-
til-2-fenil-5-metoxi-6,7-dicloro-1-indanona y 50 g de hi-
drocloruro de piridina se calienta a 175°C durante 1 hora
y después se vierte en 500 ml de agua. La 2-metil-2-fenil-
5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona que se separa (2,05 g)
15 funde a 194-196°C después de recrystalizar en etanol-agua
2:1.

Análisis elemental para $C_{16}H_{12}Cl_2O_2$:

Calculado: C, 62,56; H, 3,94;

Encontrado: C, 62,60; H, 4,11.

20 Etapa F: 2-Metil-2-fenil-5-aliloxi-6,7-dicloro-1-indanona

Se calienta a 55°C durante 1 hora una mezcla agita-
da de 15 g (0,049 moles) de 2-metil-2-fenil-5-hidroxi-6,7-
dicloro-1-indanona, 7,4 g (0,053 moles) de carbonato potá-
sico y 6,58 g (0,054 moles) de bromuro de alilo en 80 ml
25 de dimetilformamida y después se vierte en 400 ml de agua.



1 La 2-metil-2-fenil-5-aliloxi-6,7-dicloro-1-indanona que se separa funde a 105°C después de recrystalizar en ciclohexano.

Análisis elemental para $C_{19}H_{16}Cl_2O_2$:

5 Calculado : C, 65,72; H, 4,64;

Encontrado: C, 66,14; H, 4,65.

Etapa G: 2-Metil-2-fenil-4-alil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona

10 Se calienta a reflujo durante hora y media una mezcla de 12,5 g (0,036 moles) de 2-metil-2-fenil-5-aliloxi-6,7-dicloro-1-indanona en 120 ml de N,N-dietilanilina y después se vierte sobre un exceso de ácido clorhídrico diluido y frío. El producto se extrae con éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por
15 evaporación del éter se obtiene 2-metil-2-fenil-4-alil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona que funde a 125°C después de cristalizar en cloruro de butilo.

Análisis elemental para $C_{19}H_{16}Cl_2O_2$:

Calculado : C, 65,72; H, 4,64;

20 Encontrado: C, 65,65; H, 4,74.

Etapa H: 4,5-Dicloro-2-hidroximetil-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-inden[5,4-b]-furano (isómero β)

25 A una solución de 1,73 g (0,005 moles) de 2-metil-2-fenil-4-alil-5-hidroxi-6,7-dicloro-1-indanona en 30 ml



1 de cloruro de metileno se añaden 1,03 g (0,006 moles) de
ácido m-cloroperbenzoico y 10 mg de 4,4'-tio-bis-6-terc-
butil-m-cresol. La mezcla de reacción se calienta a re-
flujo durante cinco horas y después se enfría a 25°C. Se
5 filtra el ácido m-clorobenzoico que se separa y la solu-
ción se lava con agua, solución acuosa de bicarbonato só-
dico y salmuera. Se destila el disolvente a presión redu-
cida y el aceite residual se calienta a 120°C durante
20 minutos dando 4,5-dicloro-2-hidroximetil-6-oxo-7-metil-
10 7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furano (isó-
mero β) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificar-
lo más.

15 Etapa I: Acido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-
tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico
(isómero β) .

Al compuesto obtenido por el procedimiento descrito
en la Etapa H, disuelto en 60 ml de acetona, se añade una
solución oxidante constituida por 1,4 g de trióxido de
cromo disuelto en una mezcla de 10 ml de agua y 1,24 ml
20 de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se
agita durante 18 horas a 25°C. La solución acetónica que
contiene el producto se separa por decantación de las sa-
les precipitadas, se diluye con 60 ml de agua, se trata
con 0,1 g de sulfito sódico, se destila a presión reducida
25 hasta un volumen de 60 ml, se extrae con éter que se lava



1 con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro pa-
ra dar ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-
tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isóme-
ro β) que funde a 188°C después de recristalizar en ni-
5 trometano y contiene 1/6 moles de nitrometano como sol-
vato.

Análisis elemental para $C_{19}H_{14}Cl_2O_4$ (+1/6 CH_3NO_2):

Calculado : C, 59,27; H, 3,77; N, 0,6;

Encontrado: C, 59,00; H, 3,72; N, 0,24.

10

EJEMPLO 3

Cuando en el Ejemplo 1, Etapa A, se sustituye el
2,3-dicloroanisol por una cantidad equivalente de 2-clo-
ro-3-metilanisol, 2,3-dimetilanisol o 2-metil-3-cloroani-
sól, respectivamente, y se emplean las Etapas B a J como
15 se ha descrito, se obtienen: ácido 4-cloro-6-oxo-5,7-
dimetil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno [5,4-b]furan-
2-carboxílico (isómero α); ácido 6-oxo-4,5,7-trimetil-7-
fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxí-
lico (isómero α) y ácido 5-cloro-6-oxo-4,7-dimetil-7-
20 fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxí-
lico (isómero α), respectivamente.

EJEMPLO 4

Cuando en el Ejemplo 2 se sustituye el cloruro de
fenilacetilo de la Etapa A por una cantidad equivalente
25 de cloruro de p-metilfenilacetilo, cloruro de m-metilfenil-



1 acetilo, cloruro de o- o p-clorofenilacetilo o cloruro
de p-fluorfenilacetilo y se emplean las Etapas B a J del
Ejemplo 1 como allí se ha descrito, se obtienen, respec-
tivamente: ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-(p-metilfe-
5 nil)-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxí-
lico (isómero α); ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-(m-
metilfenil)-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carbo-
xílico (isómero α); ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-(o-
o p-clorofenil)-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-
10 2-carboxílico (isómero α); ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-
metil-7-(p-fluorfenil)-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]-
furan-2-carboxílico (isómero α).

EJEMPLO 5

15 Cuando en el Ejemplo 1, Etapa A, se sustituye el
2,3-dicloroanisol por una cantidad equivalente de 2-cloro-
3-metilanisol, 2,3-dimetilanisol o 2-metil-3-cloroanisol,
respectivamente, y se emplean las Etapas B a I del Ejem-
plo 2 en la forma allí descrita, se obtienen: ácido 4-
20 cloro-6-oxo-5,7-dimetil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-
indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero β); ácido 6-oxo-
4,5,7-trimetil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]-
furan-2-carboxílico (isómero β); y ácido 5-cloro-6-oxo-
4,7-dimetil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]-
25 furan-2-carboxílico (isómero β), respectivamente.



1

EJEMPLO 6

5

10

15

Cuando en el Ejemplo 2, se sustituye el cloruro de fenilacetilo de la Etapa A por una cantidad equivalente de cloruro de p-metilfenilacetilo, cloruro de m-metilfenilacetilo, cloruro de o- o p-clorofenilacetilo y cloruro de p-fluorfenilacetilo y se emplean las Etapas B a I del Ejemplo 2 como allí se ha descrito, se obtienen respectivamente: ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-(p-metilfenil)-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero β); ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-(m-metilfenil)-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero β); ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-(o- o p-clorofenil)-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero β); ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-(p-fluorfenil)-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero β).

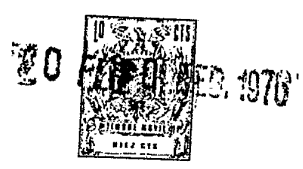
EJEMPLO 7

20

25

Acido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-tienil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero α)

Cuando en el Ejemplo 1, Etapa E, se sustituye el cloruro de difenilyodonio por una cantidad equivalente de cloruro de ditienilyodonio y se emplean las Etapas F a J allí descritas, se obtiene el ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-tienil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero α).



1

EJEMPLO 8

Acido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-tienil-1,2,7,8-tetrahi-
dro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero β)

5

Cuando en el Ejemplo 1, Etapa E, se sustituye el cloro de difenilyodonio por una cantidad equivalente de cloro de ditienilyodonio y se emplean las Etapas F a I del Ejemplo 2, se obtiene el ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-tienil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero β).

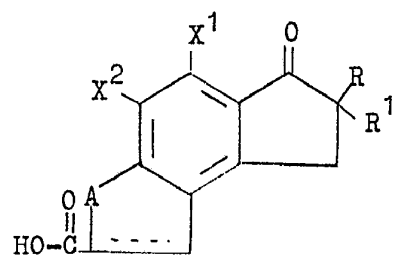
10

Los ejemplos anteriores son solamente ilustrativos y resultará evidente para los que posean una experiencia ordinaria en este campo que los productos enumerados en la Tabla I deben ser preparados de forma análoga empleando los materiales de partida apropiados en lugar de los indicados en los ejemplos:

15

TABLA I

20



25



1	<u>Ejemplo</u>	<u>A</u>	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>X¹</u>	<u>X²</u>
	9	S	Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	10	S	Ph	CH ₃	Cl	Cl
	11	S	p-ClPh	CH ₃	Cl	Cl
5	12	S	tienilo	CH ₃	Cl	Cl

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados en una amplia variedad de dosis terapéuticas en vehículos convencionales como, por ejemplo, por administración oral en forma de tableta o por inyección intravenosa.

10 Asimismo, la dosis diaria de los productos puede variar dentro de amplios límites como, por ejemplo, en forma de tabletas rayadas que contienen 2, 5, 10, 25, 100, 150 y 250 mg del ingrediente activo, para el ajuste sintomático de la dosis al paciente en tratamiento.

15 Una dosis unitaria adecuada del producto de esta invención puede ser administrada mezclando 50 mg de un indenofurano o una sal, éster o amida adecuados del mismo, de acuerdo con esta invención, con 149 mg de lactosa y 1 mg de estearato magnésico, introduciendo los 200 mg de mezcla
20 en una cápsula de gelatina del nº 1. Análogamente, empleando más ingrediente activo y menos lactosa, pueden introducirse otras dosis en cápsulas de gelatina del nº 1 y si fuera necesario mezclar más de 200 mg de ingredientes, pueden emplearse cápsulas mayores. Los comprimidos, píldoras
25 u otras dosis unitarias deseadas pueden prepararse



1 de manera que incorporen los compuestos de esta invención por métodos convencionales y, si se desea, pueden prepararse como elixires o soluciones inyectables por métodos muy conocidos en farmacia.

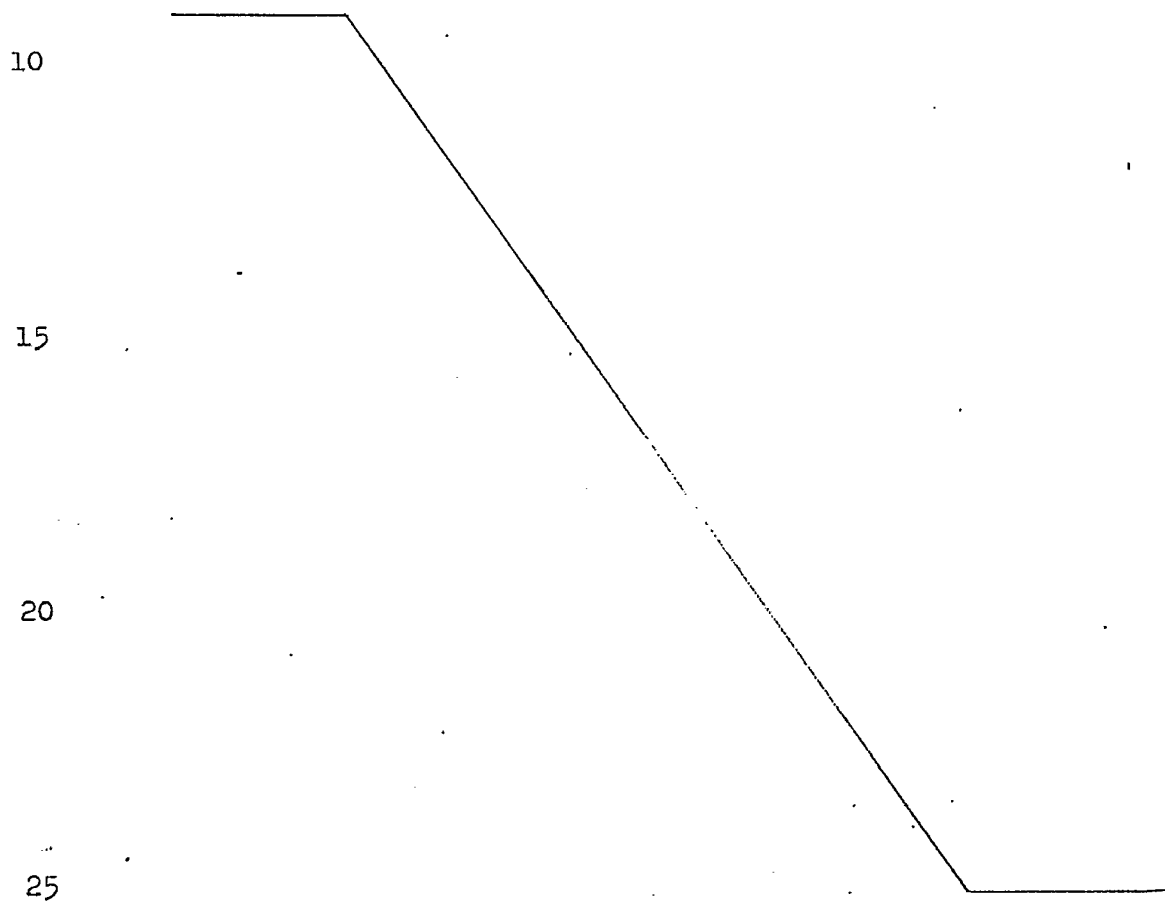
5 Una cantidad efectiva del producto es suministrada normalmente a un nivel de dosis de alrededor de 0,1 mg a 10 mg/kg de peso corporal del paciente. Preferiblemente la dosis es alrededor de 0,3 mg a 1,0 mg/kg siendo una dosis más preferida la de 0,35 mg/kg de peso corporal, aproximadamente.

10 También queda dentro de los límites de esta invención la combinación de dos o más de los compuestos de la misma en una dosis unitaria o la combinación de uno o más de los compuestos de la misma con otros diuréticos y saluréticos conocidos o con otros agentes terapéuticos y/o nutritivos deseados en forma de dosis unitaria.

15 Esta invención abarca las composiciones para administración oral en las que está presente el diurético conservador del potasio hidrocloreuro de N-amidino-3,5-diamino-20 6-cloropirazincarcboxamida, denominado en lo que sigue hidrocloreuro de amilorida, en forma de mezcla física en combinación con los indenofuranos de esta invención. Esta invención abarca las composiciones donde la relación molar de indenofurano a hidrocloreuro de amilorida oscila entre 25 50:1 y 1:1 aproximadamente. Las relaciones preferidas



1 de los indenofuranos a hidrocloreuro de amilorida oscilan
entre 25:1 y 1:1. En el caso de que el indenofurano sea
el isómero α o β del ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-
fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxí-
5 lico, los pesos absolutos y las relaciones ponderales pre-
feridos correspondientes a la relación molar antes citada
se encuentran en la Tabla II.



1976



TABLA II

Peso absoluto (mg) de los componentes	Relación ponderal	Relación molar
Isómero α o β del ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico	Isómero α o β del ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico	Isómero α o β del ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico/hidrocloruro de amilorida.
200	40/1	28/1
40	1,6/1	1,1/1
20	4/1	2,8/1
10	2/1	1,4/1

TABLA II

Peso absoluto (mg) de los componentes		Relación ponderal
Isómero α o β del ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-me- til-7-fenil-1,2,7,8-te- trahidro-6H-indeno[5,4-b]- furan-2-carboxílico	Hidroclo- ruro de amilorida	Isómero α o β del ácido 4,5- dicloro-6-oxo-7-metil-7-fe- nil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-in- deno[5,4-b]furan-2-carboxílico/ Hidrocloruro de amilorida
200	5	40/1
40	25	1,6/1
20	5	4/1
10	5	2/1



1976

LA II

Relación ponderal

α o β del ácido 4,5-
6-oxo-7-metil-7-fenil-
1,2,7,8-tetrahidro-6H-in-
do[5,4-b]furan-2-carboxílico
cloruro de amilorida

Relación molar

Isómero α o β del ácido 4,5-di-
cloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-
1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno-
[5,4-b]furan-2-carboxílico/hidro-
cloruro de amilorida

40/1	28/1
1,6/1	1,1/1
4/1	2,8/1
2/1	1,4/1



1 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la
preparación de dos formas de dosificación representa-
tivas:

EJEMPLO 13

5 Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingredien-
te activo por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
Acido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil- 1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan- 2-carboxílico (isómero α)	50 mg
10 Lactosa	149 mg
Estearato magnésico	1 mg
Cápsulas (tamaño nº 1)	200 mg

15 Se preparan las cápsulas similares llenadas en seco
sustituyendo el ingrediente activo del ejemplo anterior
por sus sales de sodio, dietanolamina o trietanolamina,
respectivamente.

EJEMPLO 14

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 20 mg de ingredien-
te activo

	<u>Por cápsula</u>
20 Acido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil- 1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan- 2-carboxílico (isómero β)	20 mg
Lactosa	179 mg
Estearato magnésico	1 mg
25 Cápsulas (tamaño nº 1)	200 mg



1 El ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-
1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxí-
lico (isómero α) se reduce a un polvo del nº 60 y des-
pués la lactosa y el estearato magnésico se pasan a
5 través de un tamiz del nº 60 sobre el polvo y los in-
gredientes combinados se mezclan durante 10 minutos y
después se introducen en cápsulas de gelatina seca del
nº 1.

Se preparan ~~unas~~ cápsulas similares llenadas en se
10 co sustituyendo el indenofurano de los Ejemplos 13 y 14
por cualquiera de los otros compuestos de indenofurano
citados en esta invención. Si en los Ejemplos 13 y 14
se emplean los otros diuréticos de indenofurano mencio-
nados en lugar del ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-
15 fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-7-carbo-
xílico, deben utilizarse en cantidades mayores o menores
de acuerdo con su actividad diurética.

Se preparan las cápsulas similares llenadas en se
20 co sustituyendo el ingrediente activo del ejemplo ante-
rior por sus sales de sodio, dietanolamina y trietanol-
amina, respectivamente.

El siguiente ejemplo se incluye para ilustrar la
preparación de una dosis combinada representativa que
25 contiene la mezcla de un indenofurano e hidrocioruro de
amilorida.



1

EJEMPLO 15

Dosis combinada en cápsulas llenadas en seco

Por cápsula

5	Acido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero α)	10 mg
	Hidrocloruro de N-amidino-3,5-diamino-6-cloropirazincarboxamida	5 mg
	Lactosa	184 mg
	Estearato magnésico	1 mg
10	Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

El ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero α) y el hidrocloruro de N-amidino-6-cloropirazincarboxamida se mezclan y reducen a un polvo del nº 60 y después se pasa la lactosa y el estearato magnésico a través de un tamiz del nº 60 sobre el polvo y los ingredientes combinados se mezclan durante 10 minutos y después se introducen en cápsulas de gelatina seca del nº 1.

15

20

25

Se preparan dosis combinadas similares en cápsulas llenadas en seco sustituyendo el indenofurano del Ejemplo 15 por cualquiera de los otros compuestos de indenofurano citados en esta invención. Si en el Ejemplo 15 se emplean otros diuréticos de indenofurano mencionados en lugar del ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furan-2-carboxílico (isómero α),

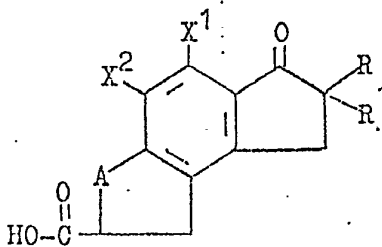
1 se utilizará en cantidades mayores o menores, de acuerdo
con su actividad diurética relativa con respecto a este
último.

5 De la descripción anterior se deduce que los inde-
nofuranos de esta invención constituyen una valiosa clase
de compuestos que no han sido preparados antes de ahora.
El experto en la técnica observará también que los proce-
dimientos descritos en los ejemplos anteriores son simple-
mente ilustrativos y son susceptibles de modificaciones no
10 sustantivas sin apartarse de los fines de esta invención.

Habiendo descrito la invención, se considera como
una novedad y, por lo tanto, reclamamos como de nuestra pro-
piedad exclusiva lo contenido en las siguientes:

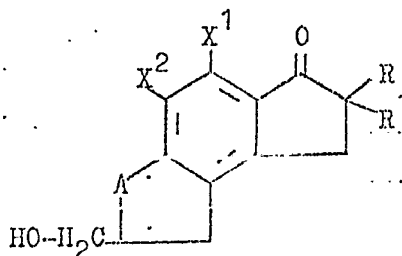
REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos -
ácidos indeno [5,4-b] furan (y tiofen) carboxílico 7,7-disus-
tituidos de la siguiente estructura:



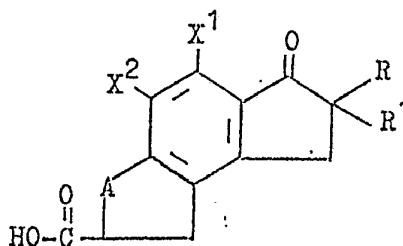
25

1 donde A es oxígeno o azufre; R es arilo, arilo sustituido,
 2 tienilo o tienilo sustituido; R¹ es alquilo inferior; X¹ -
 3 es alquilo inferior o halógeno; y X² es hidrógeno, alquilo
 4 inferior o halógeno; cuyo procedimiento consiste en oxidar
 5 el compuesto de la siguiente estructura:



15 donde A, R, R¹, X¹ y X² son los definidos anteriormente, con
 un agente oxidante ácido crómico o permanganato potásico, en
 un disolvente inerte y a una temperatura comprendida entre -
 20 0°C y la de reflujo del disolvente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
 la preparación del compuesto de fórmula:

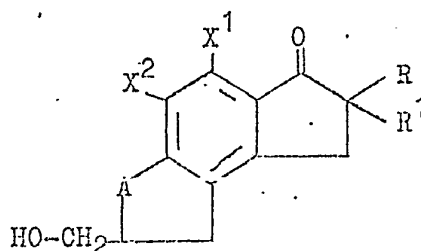


25

Handwritten signature or initials.

1 donde A es oxígeno; R es fenilo, clorofenilo o tienilo;
R¹ es metilo; X¹ es cloro o metilo; X² es hidrógeno, clo
ro o metilo; cuyo procedimiento consiste en oxidar el --
compuesto de fórmula:

5



10

donde A, R, R¹, X¹ y X² son los definidos anteriormente.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, -
para la preparación de ácido 4,5-dicloro-6-oxo-7-metil-7-fe
nil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno [5,4-b] furan-2-carboxíli
co a partir de 4,5-dicloro-2-hidroximetil-6-oxo-7-metil-7--
fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno [5,4-b] furano.

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 COMPUESTOS.

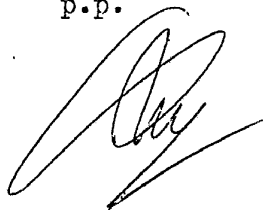
25

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

Madrid, 20 Febrero 1.976

BERNARDO UNGRIA

p.p.



5

10

15

20

25

