

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

# 177120

Bejelentés napja: 1976. II. 13. (ME-1946)

Nemzetközi osztályozás:  
C 07 D 307/77

Amerikai Egyesült Államok-beli elsőbbsége:  
1975. II. 24. (552,402)

Közzététel napja: 1981. I. 28.

Megjelent: 1982. VII. 31.

Feltalálók:

Cragoe Edward Jethro vegyész, Lansdale, Pennsylvania, Woltersdorf Otto William vegyész, Chalfont, Pennsylvania, Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas:

Merck and Co., Inc., Rahway, New Jersey, Amerikai Egyesült Államok

## Eljárás 4,5-diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav előállítására

1

2

A találmány tárgya eljárás az új 4,5-diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav előállítására. A vegyület az (I) képlettel jellemezhető.

Az (I) képletű vegyület diuretikus, szaluretikus és urikoszurikus hatással rendelkezik, és az elektrolit- és folyadékviszatarással kapcsolatos állapotok befolyásolására alkalmas magas vérnyomású betegek kezelése során. Segítségével a kezelés előtti szinten tartható a húgysav-koncentráció a szervezetben, vagy akár csökkenthető is, ha az adagolás megfelelő terápiás dózisokban történik.

Számos jelenleg ismert és alkalmazott diuretikum és szaluretikum hiperurikémiát vált ki, amelynek következtében húgysav és/vagy húgysav-nátriumsó válhat ki a szervezetben. Ez egyes esetekben súlyos köszvényt is okozhat.

A találmány szerint előállítható 4,5-diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav igen hatékony olyan esetekben (akár ember- akár pedig állatgyógyászati alkalmazásról van szó), amikor diuretikus és szaluretikus kezelés szükséges, köszvény előidézésének kockázata nélkül. Ezért, megfelelő dózisban alkalmazva a vegyület tulajdonképpen urikoszurikus szerként hat.

A találmány szerint a 4,5-diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav úgy állítható elő, hogy

a) 4,5-diklór-6-oxo-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno-furán-2-karbonsavat egy  $\text{CH}_3\text{Z}$  általános képletű metil-halogeniddel – ahol

5 Z jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom – reagáltatunk, vagy

b) 4,5-diklór-2-hidroxi-metil-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno(5,4-b)furánt oxidálószerrel kezelünk.

Az a) eljárásváltozatban kiindulási anyagként használt vegyület a (VII), a b) eljárásváltozatban kiindulási anyagként használt vegyület a (X) képlettel írható le.

A (X) képletű kiindulási vegyület a (IIa) vagy (IIb) képletű 5-metoxi-indanon-származékból állítható elő.

A (IIa) képletű 5-metoxi-indanon-származék előállítását a 806 036 számú belga szabadalmi leírás ismerteti.

A (IIb) képletű 5-metoxi-indanon-származék előállítására valamely (Ia) képletű szubsztituált-anizolt a Friedel-Crafts reakció körülményei között (Ib) általános képletű karbonsavhalogeniddel reagáltatunk, ahol Z halogénatomot, például klór- vagy brómatomot jelent. Katalizátorként a reakcióhoz például alumíniumkloridot vagy ón(IV)-kloridot alkalmazunk. A reakció lefolyása szempontjából az alkalmazott oldószer és hőmérséklet nem kritikus, és minden olyan oldószer használható, amely nem lép

reakcióba egyik reakciókomponenssel sem. Alkalmos oldószerek például a következők: alifás és cikloalifás szénhidrogének, például heptán, ciklohexán stb., széndiszulfid és halogénezett szénhidrogének, például széntetraklorid, metilénklorid stb. A Friedel-Crafts reakciót  $0^{\circ}\text{C}$  és az alkalmazott oldószer forráspontja között bármilyen hőmérsékleten végrehajthatjuk, előnyösen azonban  $0^{\circ}\text{C}$ -on dolgozunk széndiszulfid jelenlétében.

A Friedel-Crafts reakcióval kapott (Ic) képletű 4-acil-származékot, ahol módosított Mannich-reakcióval alakítjuk az (Id) képletű 2-metilén-származékká. A reakció során az (Ic) képletű 4-acil-származékot bisz(dimetilamino)-metánnal reagáltatjuk ecetsavanhidrid jelenlétében.

A kapott (Id) képletű 2'-metilén-származékból Lewis-sav, például kénsav, trifluor-ecetsav vagy polifoszforsav jelenlétében végrehajtott, alkilezéssel egybekötött gyűrűzárással nyerjük a (IIb) képletű 5-metoxi-indanon-származékot.

A (X) képletű kiindulási vegyület előállítására a. (IIa) képletű 5-metoxi-indanon-származékot  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{IZ}$  difenil-jód-halogeniddel, ahol Z jelentése halogénatom, előnyösen jód- vagy brómatom, arilezzük. Az ilyen módon képződő (IIc) képletű vegyületet a (IIb) képletű 5-metoxi-indanon-származék  $\text{CH}_3\text{Z}$  általános képletű metilhalogéniddel történő alkilezéssel is előállíthatjuk, ahol Z jelentése a fenti. A (IIc) képletű vegyületet piridin-hidrokloriddal vagy alumíniumkloriddal reagáltatjuk közömbös szerves oldószerben, majd a képződött (IId) képletű indanon-származékot allil-bromiddal a (IIe) képletű 5-allil-éterszármazékká alakítjuk.

Az allil-bromidos reakció során az allil-bromidot általában feleslegben alkalmazzuk, és ekkor egyúttal reakcióközegül is szolgálhat. A reakcióhoz más oldószerek is alkalmazhatók, feltéve, hogy nem lépnek reakcióba a reakciókomponensekkel. Így használhatunk, például etanolt, dimetil-formamidot stb. A reakciót általában bázis, például nátrium-alkoxid, káliumkarbonát jelenlétében hajtjuk végre,  $25\text{--}100^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten, és a befejezéshez általában 0,5–2 óra szükséges.

A (IIe) képletű 5-allil-éter-származékból Claisen-átrendezéssel állítjuk elő a (IIf) képletű 4-allil-származékot. Ehhez az előállítási reakcióelegyet  $100\text{--}220^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten hevítjük, azonban úgy is eljárhatunk, hogy a (IIe) képletű allil-éter-származékot képződése után elkülönítjük, oldószerben például N,N-dimetil-anilinben, N,N-dietyl-anilinben oldjuk és 0,5–4 órán át tartjuk az oldatot az oldószer forráspontján.

A (IIf) képletű 4-allil-származékot persavval, például m-klór-perbenzoesavval, vagy perecetsavval kezeljük, oldószer, például metilénklorid, kloroform, ecetsav stb. jelenlétében  $0^{\circ}\text{C}$  és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten. Ekkor az először képződő (IIg) képletű epoxi-vegyület (X) képletű indenofurán-származékká ciklizálódik.

A (X) képletű indenofurán-származékot ezután oxidációval alakítjuk az (I) képletű vegyületté. Az oxidációt célszerűen oxidálószerrel, például krómsavval, káliumpermanganáttal stb. végezzük. A reakció hőmérséklete általában  $0^{\circ}\text{C}$  és az alkalmazott oldószer forráspontja között lehet.

A találmány szerinti eljárás másik változata szerint az (I) képletű vegyületeket valamely (VII) képletű vegyület és valamely  $\text{CH}_3\text{Z}$  képletű alkil-halogenid – ahol Z jelentése halogénatom, például bróm-, klór- vagy jódatom – reakciójával állítjuk elő.

A (VII) képletű kiindulási vegyület a (VIIa) képletű vegyület nátrium-analgámmal történő redukciójával, majd a kapott (VIII) képletű vegyület oxidációjával állítható elő.

A redukciót általában feleslegben vett vizes nátriumhidrogénkarbonát oldatban végezzük, 2–24 órán és  $0\text{--}25^{\circ}\text{C}$ -on. A képződő (VIII) képletű vegyület szintén diuretikus-szajuretikus, urikoszurikus és vérnyomáscsökkentő hatású.

A (VIII) képletű vegyület oxidálásához alkalmas oxidálószer például a krómsav vagy a kálium-permanganát. Az oxidációt általában oldószerben, például acetonban vagy vízben hajtjuk végre.

A (VII) képletű vegyület előállításához kiindulási anyagként használt (VIIa) képletű vegyület a (IIIa) képletű benzofurán-karbonsav-származékból kiindulva történhet. Ez a vegyület ismert (3 627 785 számú és 2 651 094 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások). Előállítása más, ismert módszerekkel is történhet, például 2,3-diszubsztituált-fenol és almasav tömény kénsavban végrehajtott reakciójával, és azt követő kálium-hidroxidos kezeléssel.

A (IIIa) képletű karbonsav-származékot valamely  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COZ}$  általános képletű karbonsav-halogeniddel – ahol Z jelentése halogénatom, például klór- vagy brómatom, vagy a  $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO})_2\text{O}$  képletű anhidriddel acilezzük a Friedel-Crafts reakciók körülményei között. A reakcióhoz katalizátorként előnyösen alumínium-kloridot vagy ón(IV)-kloridot alkalmazunk. Az alkalmazott oldószer és reakcióhőmérséklet nem kritikus a reakció lefolyása szempontjából. Minden olyan oldószert használhatunk, amely nem lép reakcióba a reakciókomponensekkel. Alkalmos oldószerek például a következők: alifás és cikloalifás szénhidrogének, például heptán, cikloheptán, nitrocsoportot tartalmazó szénhidrogének, például nitrobenzol, halogénezett szénhidrogének, például széntetraklorid, metilénklorid, stb. A reakciót célszerűen  $0^{\circ}\text{C}$  és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A Friedel-Crafts reakcióval képződő (IV) képletű acil-vegyületet Mannich reakcióval (V) képletű Mannich-intermedierré alakítjuk. A Mannich-reakcióhoz reakciókomponensként paraformaldehidet és valamely szekunder aminet, például dimetil-amin-hidrokloridot alkalmazunk. Az (V) képletű Mannich-intermediert ezután vizes nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, nátrium-acetáttal vagy vízmentes dimetil-formamiddal kezeljük, amikor a (VI) képletű 2-metilén-származékot kapjuk. A (VI) képletű 2-metilén-származék gyűrűzárással egybekötött alkilezése szolgáltatja a kívánt (VIIa) képletű vegyületet. A gyűrűzárással egybekötött alkilezést Lewis-sav, például tömény kénsav, polifoszforsav, bórt trifluorid jelenlétében hajtjuk végre,  $0^{\circ}\text{C}$  és  $60^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten.

Az (I) képletű 4,5-diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indenofurán-2-karbon-

sav előállítására a (VII) képletű kiindulási vegyületet egy  $\text{CH}_3\text{Z}$  általános képletű metil-halogeniddel reagáltatjuk. Az alkilezés során a (VII) képletű vegyületet először bázissal, például alkálifém-hidriddel, így nátrium-hidriddel vagy alkálifém-alkoxiddal, így kálium-tercier-butilláttal hevítjük. További bázisként például nátrium-amidot, lítium-amidot is alkalmazhatunk. A képződő karbaniont ezután a  $\text{CH}_3\text{Z}$  általános képletű metilezőszerrel reagáltatjuk. Minden olyan oldószer alkalmazható a metilezéshez, amely nem, vagy gyakorlatilag nem lép reakcióba a reakciókomponensekkel. Alkalmos oldószer például az 1,2-dimetoxi-etán, terciér-butanol, benzol, dimetil-formamid, stb. A reakciót 25–100 °C hőmérsékleten végezzük.

Az (X) képletű vegyület aszimmetrikus szénatomot tartalmaz. A diasztereomerek önmagában ismert módon különíthetők el, és az optikai antipódok az alábbiakban leírt módon választhatók szét.

A találmány tárgyát tehát nem csupán a racém (I) képletű diasztereomerek előállítása képezi, hanem ezek optikailag aktív antipódjaik előállítása is.

Az, hogy a lehetséges diasztereomerek közül az egyik, vagy a másik, vagy mindkettő, képződik, jelentős mértékben függ a (IIg) képletű epoxi-vegyület szerkezetétől és azoktól a reakciókörülményektől, amelyek között a furángyűrű kialakul, azaz a (X) képletű indenofurán-származék képződésének körülményeitől. Az alacsony reakcióhőmérséklet (például 0 °C és szobahőmérséklet között) az alfa diasztereomer képződésének kedvez (lásd az 1. példát), míg a magasabb reakcióhőmérséklet (például 65–125 °C között) a beta diasztereomer képződését segíti elő (lásd a 2. példát).

Ha a két diasztereomer keveréke képződik, azok önmagában ismert módon választhatók szét és azonosíthatók, például frakcionált kristályosítással vagy kromatográfiával, mivel eléggé eltérő olvadásponttal és oldhatósági tulajdonságokkal rendelkeznek.

Az (I) képletű racém sav optikai izomerjeinek szétválasztása olyan módon történhet hogy a racém izomerelegyből optikailag aktív bázissal sót képezünk. Optikailag aktív bázisként (+)- vagy (-)-amfetamint, (-)-cinkonidint, dehidroabietil-amint, (+)- vagy (-)-alfa-metil-benzil-amint, (+)- vagy (-)-alfa-(1-naftil)-etil-amint, brucint vagy sztrichnint alkalmazhatunk. Oldószerként például metanolt, etanolt 2-propanolt, benzolt, acetonitrilt, nitro-metánt, acetont stb. alkalmazhatunk. Ilyen módon két diasztereomer só képződik az oldatban, amelyek közül az egyik rendszerint jobban oldódik az alkalmazott oldószerben a másiknál. A kristályosan kivált só ismételt átkristályosításával megkapjuk a tiszta enantiomert. Az optikailag tiszta (I) általános képletű indeno(5,4-b)furán-2-karbonsavat a tiszta enantiomersó ásványi savas kezelésével szabadítjuk fel, éterrel extraháljuk, az oldószert lepároljuk és az optikailag tiszta antipódot átkristályosítjuk.

A másik optikailag tiszta antipódot általában olyan módon különítjük el, hogy eltérő bázissal végezzük a diasztereomer só képzését. Előnyösen úgy járhatunk el, hogy a részben rezolvált savat elkülönítjük az egyik diasztereomer só tisztítási anyalúgaitól, és másik optikailag aktív bázis segítségével folytatjuk a rezolválást.

A találmány szerint az (I) képletű vegyületet a gyógyszerkészítésben szokásos vivőanyagok alkalmazásával, önmagában ismert módon, gyógyszerkészítménnyé alakíthatjuk.

Jóllehet a diuretikumoknak gyakran életmentő szerepük van a fentebb említett kedvező terápiás hatások folytán, a legtöbbjüknél hátrányos, hogy jelentős mennyiségű káliumion kiválasztását okozzák. Abban az esetben, ha a káliumion-vesztéség jelentős, súlyos izomgyengeség és rendkívüli fizikai kimerülésérzet lép fel. Ilyenkor ugyanis a betegből eltávoznak a nem kívánt nátriumionok a diuretikus gyógyszerek hatása következtében, azonban a káliumionok egyidejű kiválasztása lehetetlenné teszi a szükséges egyensúly kialakulását.

A találmány szerint ezért az (I) képletű vegyületet valamely pirazinoil-guanidin vegyülettel együtt alkalmazzuk, vagy só formájában, vagy pedig a pirazinoil-guanidin-hidrokloridjával elegyítve a betegek kezelésére, hogy ilyen módon megakadályozzuk a káliumionok túlzott mennyiségének kiürülését, anélkül, hogy befolyásolnánk vagy ténylegesen növelnénk a kiürült nátriumion-mennyiséget.

Pirazinoil-guanidin vegyületként előnyösen N-amidino-3,5-diamino-6-klór-pirazin-karboxamidot (amilorid) vagy hidrokloridját alkalmazzuk.

A találmány szerint tehát az előállított, különösen diuretikus-szaluretikus hatású gyógyszerkészítmény adott esetben valamely pirazinoil-guanidin vegyületet, előnyösen N-amidino-3,5-diamino-6-klór-pirazin-karboxamidot is tartalmazhat.

Ha az (I) képletű karbonsav N-amidino-3,5-diamino-6-klór-pirazin-karboxamid-sóját alkalmazzuk a betegek kezelésére további előnyként jelentkezik a só rossz oldhatósága, ami lassúbbá és fokozatosabbá teszi a sónak az emésztőrendszerből történő felszívódását. Így ez a megoldás a mikrokapszulázáshoz hasonló nyújtott hatást biztosít.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

1. példa

4,5-Diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav (alfa-izomer)

A) 2',3'-Diklór-4'-metoxi-izobutirofenon

100 g (0,565 mól) 2,3-diklór-anizolt és 66 g (0,62 mól) izobutiril-kloridot 400 ml metilénkloriddal elegyítünk, az elegyet keverés közben 5 °C-ra hűtjük és egy órán át 93 g (0,62 mól) alumíniumkloriddal kezeljük. Ezután hagyjuk, hogy a reakcióelegy fellemelegedjen 25 °C-ra, és 24 óra elteltével 30 ml sósavat tartalmazó 400 ml jeges vízbe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, 5%-os vizes nátriumhidroxid-oldattal majd vízzel mossuk, magnéziumszulfáton szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk és a maradékot frakcionáljuk. 68 g 2',3'-diklór-4'-metoxi-izobutirofenont kapunk, Fp. 120–130 °C/0,5 Hgmm.

Analízis: a  $C_{11}H_{12}Cl_2O_2$  képlet alapján:

számított: C = 53,46%, H = 4,89%,  
talált: C = 54,25%, H = 5,07%.

B) 2-Bróm-2',3'-diklór-4'-metoxi-  
-izobutirofenon

45 g (0,183 mól) 2',3'-diklór-4'-metoxibutirofe-  
nont 150 ml ecetsavban oldunk és az oldatot keve-  
rés közben 30 percig kezeljük 30 g (0,187 mól)  
brómmal. A reakcióelegyet további 10 percig kever-  
tetjük, majd 2 g nátrium-biszulfítot tartalmazó  
600 ml jeges vízbe öntjük. 48 g 2-bróm-2',3'-diklór-  
-4'-metoxi-izobutirofenon különül el, amely hexán-  
ból történő átkristályosítás után 72–73 °C-on olvad.  
Analízis a  $C_{11}H_{11}BrCl_2O_2$  képlet alapján:

számított: C = 40,52%, H = 3,40%,  
talált: C = 40,68%, H = 3,38%.

C) 2-Metilén-2',3'-diklór-4'-metoxi-  
-propiofenon

32 g (0,1 mól) 2-bróm-2',3'-diklór-4'-metoxi-izo-  
butirofenon és 17,4 g (0,2 mól) vízmentes lítiumbro-  
midot 200 dimetilformaldehidben oldunk, az oldatot  
95 °C-on kevertetjük 3 órán át közömbös atmosz-  
férában, majd pedig 500 ml jeges vízbe öntjük. Az el-  
különülő 2-metilén-2',3'-diklór-4'-metoxi-propiofenon  
petroléterből történő átkristályosítás után 59 °C-on  
olvad.

Analízis a  $C_{11}H_{10}Cl_2O_3$  képlet alapján:

számított: C = 53,90%, H = 4,11%,  
talált: C = 53,72%, H = 4,11%.

D) 2-Metil-5-metoxi-6,7-diklór-1-indanon

40 g (0,163 mól) 2-metilén-2',3'-diklór-4'-metoxi-  
-propiofenont 75 ml tömény kénsavban oldunk, az  
oldatot 24 órán át állni hagyjuk 25 °C hőmérsék-  
leten, majd lassan 500 ml erőteljesen kevert jeges  
vízbe öntjük.

40 g 2-metil-5-metoxi-6,7-diklór-1-indanon  
különül el, amely metilciklohexánból történő átkris-  
tályosítás után 129 °C-on olvad.

Analízis a  $C_{11}H_{10}Cl_2O_2$  képlet alapján:

számított: C = 53,90%, H = 4,11%,  
talált: C = 53,84%, H = 4,00%

E) 2-Metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-diklór-  
-1-indanon

300 ml tercier-butanolban oldott 8,42 g  
(0,075 mól) kálium-tercier-butilatot adunk 12,26 g  
(0,05 mól) 2-metil-5-metoxi-6,7-diklór-1-indanon  
visszafolytatás közben forralt oldatához, a forralást  
további 2 órán át folytatjuk, majd 19,0 g (0,06 mól)  
difenil-jódoklorid 1000 ml tercier-butanollal készített  
szuszpenzióját adjuk hozzá, és a forralást további  
2 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet ezután  
25 °C-ra hűtjük, 300 ml vizet adunk hozzá, és az  
elegyet vákuumban szárazra pároljuk. 4,97 g 2-metil-  
5

-2-fenil-5-metoxi-6,7-diklór-1-indanont kapunk,  
amely benzol és ciklohexán 1 : 2 arányú elegyből  
történő átkristályosítás után 181–183 °C-on olvad.  
Analízis a  $C_{17}H_{14}Cl_2O_2$  képlet alapján:

számított: C = 63,57%, H = 4,39%,  
talált: C = 63,24%, H = 4,68%.

F) 2-Metil-2-fenil-5-hidroxi-6,7-diklór-  
-1-indanon

4,94 g (0,015 mól) 2-metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-di-  
klór-1-indanon és 50 g piridin-hidroklorid elegyét  
egy órán át hevítjük 175 °C-on kevertetés közben,  
majd az elegyet 500 ml vízbe öntjük. 2,05 g 2-metil-  
-2-fenil-5-hidroxi-6,7-diklór-1-indanon különül el,  
amely etanol és víz 2 : 1 arányú elegyből történő  
átkristályosítás után 194–196 °C-on olvad.  
Analízis a  $C_{16}H_{12}Cl_2O_2$  képlet alapján:

számított: C = 62,56%, H = 3,94%,  
talált: C = 62,60%, H = 4,11%.

G) 2-Metil-2-fenil-5-alliloxi-6,7-diklór-  
-1-indanon

15 g (0,049 mól) 2-metil-2-fenil-5-hidroxi-6,7-di-  
klór-1-indanont, 7,4 g (0,053 mól) káliumkarbo-  
nátot, 6,58 g (0,054 mól) allilbromidot és 80 ml di-  
metilformamidot elegyítünk, és a reakcióelegyet egy  
órán át hevítjük kevertetés közben 55 °C-on, majd  
400 ml vízbe öntjük. Az elkülönülő 2-metil-2-fenil-5-  
alliloxi-6,7-diklór-1-indanon ciklohexánból történő  
átkristályosítás után 105 °C-on olvad.

Analízis a  $C_{19}H_{16}Cl_2O_2$  képlet alapján:

számított: C = 65,72%, H = 4,64%,  
talált: C = 66,14%, H = 4,65%.

H) 2-Metil-2-fenil-4-allil-5-hidroxi-  
-6,7-diklór-1-indanon

12,5 g (0,036 mól) 2-metil-2-fenil-5-alliloxi-6,7-di-  
klór-1-indanont 120 ml N,N-dietil-anilinnel elegy-  
tünk, és a reakcióelegyet 1,5 órán át visszafolytatjuk,  
majd pedig feleslegben vett hideg vizes sósav-oldatba  
öntjük. A terméket éterbe átrázzuk, az éteres olda-  
tot vízzel mossuk és vízmentes magnéziumszulfáton  
szárítjuk. Az éter lepárlásával 2-metil-2-fenil-4-allil-  
-5-hidroxi-6,7-diklór-1-indanont kapunk, amely butil-  
-kloridból történő átkristályosítás után 125 °C-on ol-  
vad.

Analízis a  $C_{19}H_{16}Cl_2O_2$  képlet alapján:

számított: C = 65,72%, H = 4,64%,  
talált: C = 65,65%, H = 4,74%.

I) 4,5-Diklór-2-hidroxi-metil-6-oxo-7-metil-  
-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-  
-indeno[5,4-b]furan (alfa-izomer)

8,2 g (0,024 mól) 2-metil-2-fenil-4-allil-5-hidroxi-  
-6,7-diklór-1-indanont 80 ml diklórmentanban ol-  
dunk, és az oldathoz 0,15 g nátriumacetátot és 6 ml  
40%-os perecetsavat adunk. A reakcióelegyet 12 na-

pig kevertetjük 25 °C-on, miközben 4 napos időközben kétszer hozzáadunk 1–1 ml 40%-os peracetsavat. A reakcióelegyet ezután vízzel, vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal és végül vizes nátriumklorid-oldattal mossuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és a visszamaradó olajat 120 °C-on hevítjük 20 percig. 4,5-Diklór-2-hidroxi-metil-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furánt kapunk (alfa-izomer), amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a szintézis következő lépéséhez.

J) 4,5-Diklór-6-oxo-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav (alfa-izomer)

Az előző I) lépés során kapott vegyületet 300 ml acetonban oldjuk, és az oldathoz 50 ml víz és 6,2 ml tömény kénsav elegyében oldott 7 g krómtrioxidot tartalmazó oxidáló oldatot adunk. A reakcióelegyet 18 órán át kevertetjük 25 °C-on, majd a terméket tartalmazó acetonos oldatot dekantáljuk a kivált sókról, 300 ml vízzel hígítjuk, 0,5 g nátriumszulfittal kezeljük és csökkentett nyomáson 300 ml térfogatra pároljuk be. A bepárolt oldatot éterral extraháljuk, az éteres oldatot vízzel mossuk, vízmentes magnéziumszulfáton szárítjuk és bepároljuk. 4,5-Diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]-furán-2-karbonsavat kapunk (alfa-izomer), amely nitrometánból történő átkristályosítás után 244 °C-on olvad.

Analízis a  $C_{19}H_{14}Cl_2O_4$  képlet alapján:

számított:	C = 60,49%,	H = 3,74%,
	Cl = 18,80%,	
talált:	C = 59,66%,	H = 4,01%,
	Cl = 19,01%.	

## 2. példa

4,5-diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav (beta-izomer)

A) 2',3'-Diklór-4'-metoxi-2-fenil-acetofenon

500 g 2,3-diklór-anizolt és 392 ml fenil-acetil-kloridot 1200 ml szénulfidban oldunk, s az oldatot jeges vizes fürdővel 5 °C-ra hűtjük és keverés közben hozzáadunk részletekben 395 g alumíniumkloridot. Az adagolás befejezése után hagyjuk hogy a reakcióelegy felmelegedjen szobahőmérsékletre, amikor is szilárd massa képződik. Egy éjszakán át áll 20–25 °C-on, majd a lombikot 15 percig öblítjük nitrogéngázzal, végül körülbelül 2 kg aprított jeget és 400 ml 12 N sósav-oldatot adunk hozzá lassan, felváltva, jeges fürdővel történő hűtés közben. A halványsárga, gumyszerű szilárd anyagot, amely kiválik, üvegszűrőn megsűrjük, és ilyen módon elkülönítjük mind a víztől, mind pedig a széndiszulfidtól. A szilárd terméket vízzel jól átmoszuk és szárazra leszívátjuk. Az esetleg még jelenlevő széndiszulfid eltávolítására hexánban szuszpendáljuk és ismét szűrjük, majd 18 órán át szárítjuk vízgőzzel fűtött szárítószekrényben 70 °C-on. 803,6 g (97%)

2',3'-diklór-4'-metoxi-fenil-acetofenont kapunk, op.: 125–127 °C. A benzol és ciklohexán 2 : 1 arányú elegyéből átkristályosított minta 128–129 °C-on olvad.

5 Analízis a  $C_{15}H_{12}Cl_2O_2$  képlet alapján:

számított:	C = 61,04%,	H = 4,10%,
talált:	C = 61,46%,	H = 4,11%.

10 B) 2',3'-Diklór-4'-metoxi-2-fenil-akrifofenon

300 g 2',3'-diklór-4'-metoxi-2-fenil-acetofenont 1000 ml N,N,N-tetrametil-metán-diaminban szuszpendálunk 25 °C hőmérsékleten nitrogén atmoszférában, és a szuszpenzióhoz 1000 ml ecetsavanhidridet adunk cseppenként. A reakcióelegy hőmérsékletét 40 °C alatt tartjuk jeges vizes hűtéssel és az ecetsavanhidrid hozzáadásának szabályozásával. A reakcióelegyet egy órán át állni hagyjuk 25 °C-on, majd pedig lassan 8 liter jeges vízhez adjuk keverés közben. A fehér csapadékot szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk és levegőn 2 napig szárítjuk 25 °C-on. 310,5 g (99%) 2',3'-diklór-4'-metoxi-2-fenil-akrifofenont kapunk, op.: 87–89 °C. A benzol és hexán elegyéből átkristályosított minta 87–89 °C-on olvad. Analízis a  $C_{16}H_{12}Cl_2O_2$  képlet alapján:

számított:	C = 62,56%,	H = 3,94%,
talált:	C = 62,67%,	H = 4,04%.

C) 2-Fenil-5-metoxi-6,7-diklór-1-indanon

35 160 g 2',3'-diklór-4'-metoxi-2-fenil-akrifofenont feloldunk 4 liter diklórmétánban, és az oldatot cseppenként hozzáadjuk 2 liter 12 N kénsav-oldat és 2 liter diklórmétán elegyéhez 5 °C alatti hőmérsékleten 3 óra alatt. A reakcióelegyet további 30 percig kevertetjük, majd pedig lassan aprított jégre öntjük. A diklórmétános fázist leválasztjuk, telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk és vízmentes magnéziumszulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a visszamaradó világosbarna szilárd anyagot vízgőzzel fűtött szárítószekrényben 70 °C-on szárítjuk. 120,5 g (75%) 2-fenil-5-metoxi-6,7-diklór-1-indanont kapunk, op.: 187–192 °C. A benzol és ciklohexán 2 : 1 arányú elegyéből átkristályosított minta 193–195 °C-on olvad.

50 Analízis a  $C_{16}H_{12}Cl_2O_2$  képlet alapján:

számított:	C = 62,56%,	H = 3,94%,
talált:	C = 62,84%,	H = 4,00%.

D) 2-Metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-diklór-1-indanon

50,84 g 2-fenil-5-metoxi-6,7-diklór-1-indanont feloldunk 700 ml száraz dimetilformamidban és 700 ml benzolban, nitrogénbevezető csővel, léghűtővel és tölcseres adagoló tartállyal ellátott 3 literes lombikban. A reakcióelegyet jeges vízzel hűtjük, és 103 ml jódmetánt adunk hozzá. 13,5 g nátriummetilátot adagolunk be a tölcseres tartályból részletekben, 45 perc alatt. A reakcióelegyet 30 percig kevertetjük

jeges vizes hűtés közben, majd 4 liter vízbe öntjük és benzollal extraháljuk. A benzolos fázist leválasztjuk, molekulaszűrőn szárítjuk és szárazra pároljuk. 2-Metil-2-fenil-5-metoxi-6,7-diklór-1-indanont kapunk, amely benzol és ciklohexán 1:2 arányú elegyből átkristályosítva 164–165 °C-on olvad.

Analízis a  $C_{17}H_{14}Cl_2O_2$  képlet alapján:

számított: C = 63,57%, H = 4,39%,  
talált: C = 63,24%, H = 4,68%.

E) 2-Metil-2-fenil-5-hidroxi-6,7-diklór-1-indanon

4,94 g (0,015 mól) 2-metil-2-fenil-6-metoxi-6,7-diklór-1-indanont és 50 g piridin-hidrokloridot elegyítünk, és a reakcióelegyet 1 óráig át hevítjük 175 °C-on, majd pedig 500 ml vízbe öntjük, 2,05 g 2-metil-2-fenil-5-hidroxi-6,7-diklór-1-indanon különül el, amely etanol és víz 2:1 arányú elegyből történő átkristályosítás után 194–196 °C-on olvad.

Analízis a  $C_{16}H_{12}Cl_2O_2$  képlet alapján:

számított: C = 62,56%, H = 3,94%,  
talált: C = 62,60%, H = 4,11%.

F) 2-Metil-2-fenil-5-alliloxi-6,7-diklór-1-indanon

15 g (0,049 mól) 2-metil-2-fenil-5-hidroxi-6,7-diklór-1-indanont, 7,4 g (0,053 mól) káliumkarbonátot, 6,58 g (0,054 mól) allilbromidot és 80 ml dimetilformamidot elegyítünk, és a reakcióelegyet egy óráig át hevítjük kevertetés közben 55 °C-on, majd pedig 400 ml vízben öntjük. Az elkülönülő 2-metil-2-fenil-5-alliloxi-6,7-diklór-1-indanon ciklohexánból történő átkristályosítás után 105 °C-on olvad.

Analízis a  $C_{19}H_{16}Cl_2O_2$  képlet alapján:

számított: C = 65,72%, H = 4,64%,  
talált: C = 66,14%, H = 4,65%.

G) 2-Metil-2-fenil-4-allil-5-hidroxi-6,7-diklór-1-indanon

12,5 g (0,036 mól) 2-metil-2-fenil-5-alliloxi-6,7-diklór-1-indanon 1120 ml N,N-diethyl-anilinnel elegyítünk, a reakcióelegyet 1,5 óráig át visszafolyatjuk, majd feleslegben vett hideg híg sósav-oldatba öntjük. A terméket éterbe átrázzuk, az éteres oldatot vízzel mossuk és vízmentes magnéziumszulfát felett szárítjuk. Az éteres oldat bepárlásával 2-metil-2-fenil-4-allil-5-hidroxi-6,7-diklór-1-indanont kapunk, amely butilkloridból történő átkristályosítás után 125 °C-on olvad.

Analízis a  $C_{19}H_{16}Cl_2O_2$  képlet alapján:

számított: C = 65,72%, H = 4,64%,  
talált: C = 65,65%, H = 4,74%.

H) 4,5-Diklór-2-hidroxi-metil-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán (beta-izomer)

1,73 g (0,005 mól) 2-metil-2-fenil-4-allil-5-hidroxi-6,7-diklór-1-indanont 30 ml metilénkloridban oldunk, majd az oldathoz 1,03 g (0,006 mól) m-klór-perbenzoesavat és 0,01 g 4,4'-tio-bisz-6-tercier-butil-m-krezolt adunk, és a reakcióelegyet 5 óráig át visszafolyatjuk, majd lehűtjük 25 °C-ra. Az elkülönülő m-klór-benzoesavat szűrjük, az oldatot vízzel, vizes nátriumhidrogénkarbonát-oldattal és vizes nátriumklorid-oldattal mossuk. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, a visszamaradó olajat 20 percig hevítjük 120 °C-on. 4,5-Diklór-2-hidroxi-metil-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furánt kapunk (beta izomer), amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépéshez.

I) 4,5-Diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav (beta-izomer)

A szintézis H) lépésében előállított 4,5-diklór-2-hidroxi-metil-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furánt 60 ml acetonban oldjuk, és az oldathoz 10 ml víz és 1,24 ml tömény kénsav elegyében oldott 1,4 g krómtrioxidot tartalmazó oldatot adunk. A reakcióelegyet 18 óráig át kevertetjük 25 °C-on, majd a terméket tartalmazó acetonos oldatot dekantáljuk a kivált sókról, 60 ml vízzel hígítjuk, 0,1 g nátriumszulfittal kezeljük és csökkentett nyomáson 60 ml térfogatúra pároljuk be. A bepárolt oldatot éterrel extraháljuk, az éteres oldatot vízzel mossuk és vízmentes magnéziumszulfáton szárítjuk. 4,5-Diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsavat (beta-izomer) kapunk, amely nitrometánból történő átkristályosítás után 188 °C-on olvad, és 1/6 mól nitrometánt tartalmaz szolvátként.

Analízis: a  $C_{19}H_{14}Cl_2O_4$  (+1/6  $CH_3NO_2$ ) képlet alapján:

számított: C = 59,27%, H = 3,77%,  
N = 0,6%,  
talált: C = 59,00%, H = 3,72%,  
N = 0,24%.

3. példa

Az (I) képletű 4,5-diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indano[5,4-b]furán-2-karbonsav előállítható 4,5-diklór-6-oxo-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno-furán-2-karbonsav és metil-jodid reagáltatásával is. Az ezzel a reakcióval kapott vegyület jellemzői jól egyeznek az 1. példa szerinti termék megfelelő jellemzőivel.

Az (I) képletű vegyület különféle dózisokban adható be, például orális alkalmazás esetén tabletta formájában, vagy például intravénás befecskendezéssel. A napi dózis is igen eltérő lehet. Például 2, 5, 10, 25, 100, 150 és 250 mg hatóanyagot tartalmazó osztott tabletták állíthatók elő, amelyek segítségével

pontosan beállítható az egyénileg szükséges napi dózis.

Alkalmas gyógyszerformát állíthatunk elő olyan módon, hogy 50 mg (I) képletű vegyületet 149 mg laktózzal és 1 mg magnéziumsztearáttal elegyítünk, majd a 200 mg súlyú keveréket 1-es méretű zselatin kapszulába helyezzük. Hasonló módon, ha több aktív anyagot és kevesebb laktózt zárunk be az 1-es méretű zselatin kapszulába, akkor más módon hatóanyagtartalmú gyógyszerkészítményhez jutunk. Ha 200 mg-ot meghaladó mennyiségű komponensek összekeverése szükséges, nagyobb méretű kapszulát alkalmazhatunk. Tablettákat, pilulákat vagy egyéb kívánt gyógyszerformákat állíthatunk elő önmagában ismert módon az (I) képletű vegyületből. Ha szükséges, elixíreket vagy befecskendezhető oldatokat is készíthetünk.

A hatóanyag hatékony mennyisége a beteg testsúlyának kg-jaira számolva 0,1–10 mg között van. Célszerűen azonban 0,3–1,0 mg/testsúly kg dózist alkalmazunk, és a legelőnyösebb a 0,35 mg/kg dózis.

Ugyancsak a találmány szerint az (I) képletű vegyület más ismert diuretikummal és szaluretikummal vagy egyéb kívánt gyógyhatású anyaggal és/vagy tápszerrel kombinálható valamely gyógyszerkészítményben.

A találmány körébe tartoznak azok az orálisan beadható gyógyszerkészítmények is, amelyek káliumvisszatartó diuretikumként N-amidino-3,5-diamino-6-klór-pirazin-karboxamid-hidrokloridot (amilorid-hidroklorid) tartalmaznak az (I) általános képletű vegyülettel együtt fizikai keverék formájában. Ezekben a készítményekben az (I) képletű vegyület és az amilorid-hidroklorid molaránya 50 : 1 – 1 : 1 között lehet, előnyösen 25 : 1 – 1 : 1. Ha az alkalmazott (I) általános képletű vegyület 4,5-diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav, a fenti molarányoknak megfelelő abszolút súlyértékeket és súlyarányokat a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat

4,5-Diklór-6-oxo-7-metil-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav alfa- vagy beta-izomer és az amilorid-hidroklorid

abszolút súlya, mg/mg	súlyaránya	molaránya
200/5	40/1	28/1
40/25	1,6/1	1,1/1
20/5	4/1	2,8/1
10/5	2/1	1,4/1

Az alábbi példák a gyógyszerkészítmények előállítását mutatják be.

4. példa

Kapszulánként 50 mg hatóanyagot tartalmazó, szárazon töltött kapszulák

	Mennyiség kapszulánként
5 4,5-Diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav (alfa izomer)	50 mg
10 Laktóz	149 mg
Magnéziumsztearát	1 mg
Kapszula (1-es méretű)	200 mg

15 Hasonló, szárazon töltött kapszulákat állítunk elő, a fenti hatóanyag helyett annak nátrium-dietanol-amin illetve trietanol-aminsóját alkalmazva.

20 5. példa

Kapszulánként 20 mg hatóanyagot tartalmazó, szárazon töltött kapszulák

	Mennyiség kapszulánként
25 4,5-Diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav (beta-izomer)	20 mg
35 Laktóz	179 mg
Magnéziumsztearát	1 mg
Kapszula (1-es méretű)	200 mg

40 A hatóanyagot elporítjuk 60-as szitaméretűre, majd hozzáadjuk a laktózt és a magnéziumsztearátot 60-as méretű szitaszöveten keresztül, a keveréket 10 percig elegyítjük, majd 1-es méretű száraz zselatin kapszulába töltjük.

45 A 6. példában egy jellegzetes kombinált gyógyszerkészítmény előállítását ismertetjük, amely az (I) általános képletű vegyület mellett amilorid-hidrokloridot is tartalmaz.

50	
60	
55	Kombinált gyógyszerkészítményt tartalmazó, szárazon töltött kapszula

6. példa

	Mennyiség kapszulánként
60 4,5-Diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahidro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav (alfa-izomer)	10 mg

## Táblázat folytatása

## Szabadalmi igénypontok:

	Mennyiség kapszulánként	
		5
N-Amidino-3,5-diamino-6-klór- -pirazin-karboxamid- -hidroklorid	5 mg	10
Laktóz	184 mg	
Magnéziumsztearát	1 mg	15
Kapszula (1-es méretű)	200 mg	20
A 4,5-diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetra- hidro- 6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsavat (alfa- -izomer) és az N-amidino-6-klór-pirazin-karboxamid- -hidrokloridot összekeverjük és 60-as szitaméretűre porítjuk, majd 60-as méretű szitaszöveten keresztül hozzászítáljuk a laktózt és a magnéziumsztearátot, a keveréket 10 percig elegyítjük, végül 1-es méretű száraz zselatin kapszulába töltjük.		25

1. Eljárás racém illetve optikailag aktív 4,5-diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsav előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) 4,5-diklór-6-oxo-7-fenil-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno-furán-2-karbonsavat egy  $\text{CH}_3\text{Z}$  általános képletű metil-halogeniddel – ahol Z jelentése halogénatom – reagáltatunk, vagy

b) 4,5-diklór-2-hidroxi-metil-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno[5,4-b]furánt oxidálószerrel kezelünk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás továbbfejlesztése különösen diuretikus-szaluretikus hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy racém vagy optikailag aktív 4,5-diklór-6-oxo-7-metil-7-fenil-1,2,7,8-tetrahydro-6H-indeno[5,4-b]furán-2-karbonsavat önmagában vagy valamely pirazinol-guanidin vegyülettel, előnyösen N-amidino-3,4-diamino-5-klór-pirazin-karboxamiddal együtt, a gyógyszerkészítésben szokásos vivőanyagok alkalmazásával önmagában ismert módon gyógyszerkészítményekké alakítunk.

5 ábraoldal











