



1974

COFD//ALIK

PATENTE DE INVENCION

Ref.LP. 491.

746

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LA FTALAZINO(2,3-b)FTALAZINA-5(14H),12(7H)-DIONA.

=====

*Solicitante:* GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en Via Durando 38, 20158 MILANO, Italia.

=====

La presente invención se relaciona con un nuevo método de preparar la sustancia antiinflamatoria ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona, descrita en la patente estadounidense 3.557.108.

5

De acuerdo con dicha patente, el compuesto se



prepara mediante reacciones que conducen primero al compuesto clave, la 3,4-dihidro-1(2H)-ftalazinona, el que se hace reaccionar con cloruro (o-bromometil)-benzoílico para proporcionar el compuesto tetracíclico final.

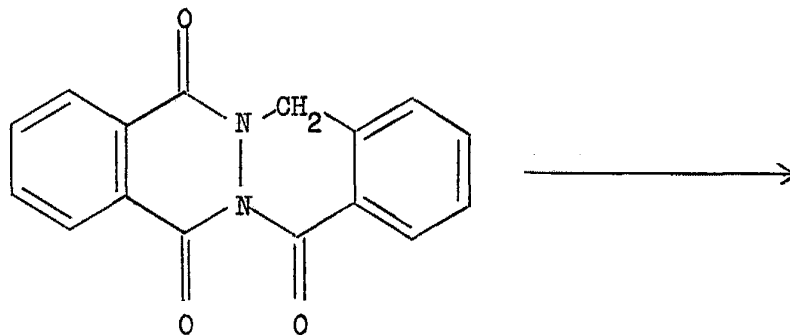
5 Si bien la operación final se puede llevar a cabo en escala industrial con rendimientos harto satisfactorios, la preparación del producto intermedio, la 3,4-dihidro-1(2H)-ftalazinona, en gran cantidad presenta dificultades considerables, de modo que limite el rendimiento general.

10 La finalidad de la presente invención consiste en proveer un nuevo método útil, para preparar el compuesto ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona en cantidades mayores que las que se obtienen en el laboratorio.

15 El procedimiento de esta invención consiste en una reducción selectiva del grupo queto en la posición 7 de la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),7,12-triona a un grupo metileno, de acuerdo con el siguiente esquema:

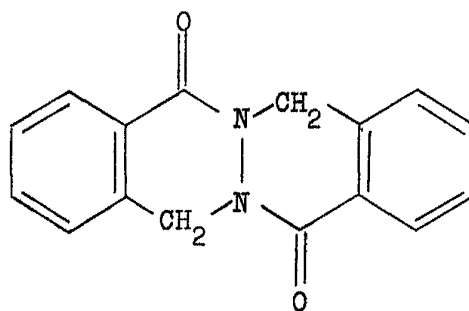
ESQUEMA I.

20



25

30



5

10 En la literatura química no hay ejemplos efectivos de reducciones selectivas de un grupo carbonilo preferido en un sistema de nitrógeno policíclico con cabeza de puente, - cuando hay otros grupos carbonilo en posiciones químicamente aproximadamente equivalentes. En realidad, por lo general -- (véase por ejemplo A. Nakamura y otros, Chem. Pharm. Bull., 20, 69, 1.972; P. Aeberli y otros, J. Org. Chem., 34, 2715, 15 1.969; Zen-Ichi Horii y otros, J. Org. Chem., 26, 2273, -- 1.961) todos los grupos queto presentes se reducen simultáneamente, ó, si se reduce sólo un grupo, se obtienen mezclas de los isómeros posibles, sin ninguna selectividad específica.

20

25 En forma sorprendente se ha descubierto que, si se usa como agente reductor un hidruro metálico mixto, en condiciones apropiadas, la reacción selectiva se realiza con rendimiento satisfactorio de acuerdo con el esquema I. Mas específicamente, se ha descubierto que un borohidruro alcalinometálico, por ejemplo el borohidruro sódico, sólo ó asociado a halogenuros de los grupos segundo ó tercero del sistema periódico, por ejemplo el  $\text{CaCl}_2$  (por tanto, correspondiente al borohidruro de calcio), ó el  $\text{AlCl}_3$ , puede reducir selectivamente, en un solvente apropiado, el grupo CO en la posición 30 7 de la ftalazino(2,3-b)ftalazinatriona. Convenientemente, -



la reducción selectiva se lleva a cabo trabajando a una temperatura entre 5° y 60°C aproximadamente, y con preferencia entre 15° y 40°C aproximadamente.

5 Los sistemas disolventes, particularmente útiles para la reacción de reducción selectiva, se eligen de entre el grupo consistente en dimetilacetamida, dimetilformamida, mezclas de ésta con dioxano ó tetrahidrofurano, mezclas de dimetilacetamida con dioxano ó tetrahidrofurano, tetrahidrofurano y sus mezclas con dioxano ó éteres dialquílicos inferiores de glicol etilénico.

10 Por lo general, la proporción molar del agente reductor con respecto a la triona varía desde 1 : 1 hasta 5 : 1 aproximadamente. Al llevar a la práctica esta invención, por lo general la reacción se realiza agregando a una solución ó suspensión del agente reductor una cantidad predeterminada de la triona, según la proporción que se desee.

15 Seguidamente, la mezcla se agita y se mantiene a la temperatura elegida durante un tiempo que varia desde 1 hasta 40 - 50 horas aproximadamente. En algunos casos, por ejemplo cuando se usan sistemas reductores activados por adición de  $AlCl_3$ , es conveniente agregar el sistema reductor en varias porciones sucesivas a una solución ó suspensión de la triona. Cuando la reacción se ha llevado a cabo, la mezcla se vierte en agua ó ácido mineral diluído, y seguidamente el

20 producto se puede recuperar mediante técnicas convencionales conocidas, que comprenden la eliminación del solvente orgánico en vacío, si éste es volátil, y la extracción del producto final con apropiados solventes orgánicos, por ejemplo hidrocarburos inferiores halogenados.

25 Por concentración del extracto en el solvente orgánico



5 nico se obtiene el producto final. La ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H)-7,12-triona intermedia es un compuesto nuevo que convenientemente se prepara por reacción de 2,3-dihidro-1,4-ftalazinadiona y cloruro (o-clorometil)-benzoílico ó cloruro (o-bromometil)-benzoílico en un solvente de alto punto de ebullición, tal como la 2,4,6-trimetilpiridina. En este caso, el solvente mismo hace de aceptador del cloruro de hidrógeno que se forma durante la reacción.

10 Los siguientes ejemplos no limitativos se ofrecen para ilustrar adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1.

15 57 g. de  $\text{NaBH}_4$  (1,5 moles) se disuelven en 2.500 ml. de dimetilformamida y, manteniendo la temperatura en 20° C. aproximadamente, se agregan 278 g. (1 mol) de ftalazino(2,3-b)-ftalazina-5(14H),7,12-triona. Después de unas cuatro horas, la mezcla de reacción se vierte en HCl diluído y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos orgánicos se juntan, y después de evaporar y cristalizar en etanol, se obtienen 135 g. (un rendimiento del 52 %) de ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona con punto de fusión de 225° - 227°C. Para efectuar la reacción de reducción se puede usar también una mezcla disolvente de dimetilformamida y dioxano.

25 Ejemplo 2.

A una suspensión de 278 g. (1 mol) de ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),7,12-triona y 70 g. de  $\text{AlCl}_3$  (0,5 moles) en 5.000 ml. de tetrahidrofurano, se agrega una suspensión de 57 g. (1,5 moles) de  $\text{NaBH}_4$  en 5.000 ml. de tetrahidrofurano y la mezcla se agita durante 24 horas a 20°C aproximada-

30



mente. Seguidamente se agregan otros 70 g. de  $AlCl_3$  y 57 g. de  $NaBH_4$ , y después de ocho horas a  $20^\circ C$  se agregan nuevamente 70 g. de  $AlCl_3$  y 57 g. de  $NaBH_4$ , y la reacción se deja - continuar durante 12 horas mas.

5 La mezcla se vierte entonces en ácido clorhídrico diluído, y el tetrahydrofurano se separa en vacío. Por extracción del residuo con cloroformo y evaporación del solvente se obtienen 160 g. (un rendimiento del 60 %) de la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona, que se cristaliza  
10 en una mezcla de cloroformo y etanol y tiene un punto de fusión de  $226 - 227^\circ C$ .

#### Ejemplo 3.

15 Trabajando de la misma manera que en el ejemplo 2, pero usando como solvente una mezcla de tetrahydrofurano y éter dimetílico de glicol etilénico en proporción de 1 : 1, se obtiene la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona con un rendimiento del 50 %.

20

#### Ejemplo 4.

Trabajando de la manera descrita en el ejemplo 2, peso usando como solvente una mezcla 1 : 1 de dioxano y éter dimetílico de glicol etilénico, se obtiene la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona con un rendimiento del 46 %.

25

#### EJEMPLO 5.

A una suspensión de 278 g. (1 mol) de ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),7,12-triona en 5 litros de dimetilformamida se agregan sucesivamente 83 g. de  $CaCl_2$  (0,75 moles) y  
30 57 g. de  $NaBH_4$  (1,5 moles) en 5 litros de dimetilformamida.



La mezcla se agita durante 24 horas a 30 - 35°C, luego se --  
vierte en agua. El precipitado se extrae con cloroformo, y --  
por evaporación de esta solución se obtienen 140 g. (un ren-  
dimiento del 53 %) de la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12  
5 (7H)-diona.

Ejemplo 6.

Trabajando como en el ejemplo precedente, pero man-  
teniendo la temperatura en 40 - 45°C, se obtiene la ftalazi-  
no(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona con un rendimiento -  
10 del 45 %.

Ejemplo 7.

Preparación de la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),  
15 7,12-triona.

A una suspensión de 400 g. (2,5 moles) de 2,3-dihi-  
dro-1,4-ftalazinadiona en 3 litros de 2,4,6-trimetilpiridina,  
se agregan bajo reflujo 445 g. (2,5 moles) de cloruro (o-clo-  
rometil)-benzoílico. Después de 30 minutos, la mezcla de --  
20 reacción se enfría y se vierte en agua. El compuesto precipi-  
tado se seca y se usa tal cual para la reacción subsiguien-  
te. El rendimiento es de 650 g. (un 94 %). Una muestra cris-  
talizada en metanol se funde a 240 - 242°C.

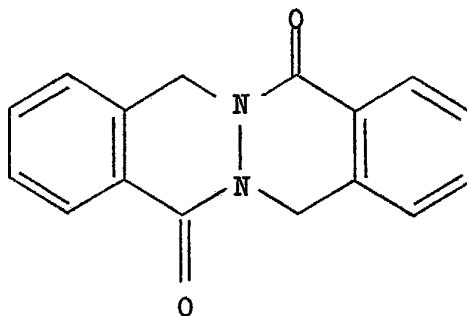
N O T A

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento,  
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacer-  
se constar que las disposiciones anteriormente indicadas, -  
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no al  
30 teren su principio fundamental. También se hace constar que

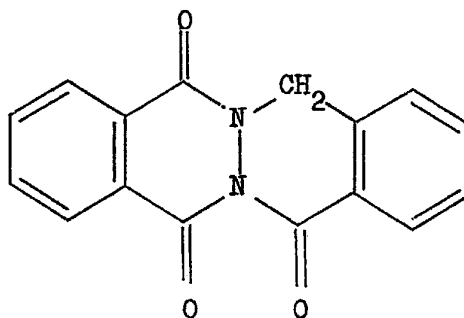


el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Inglaterra, con fecha 27 de abril de 1.973, bajo el número 20198/73, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LA FTALAZINO(2,3-B)FTALAZINA-5(14H),12(7H)-DIONA; caracterizandose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona, de fórmula I:



caracterizado porque comprende hacer reaccionar la 2,3-dihidro-1,4-ftalazina-diona con un halogenuro (o-halometil)-benzoílico, en presencia de aceptadores de haluros de hidrógeno, para obtener la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),7,12-triona II



MCE



5 y reducir selectivamente el grupo carbonilo en la posición 7 del compuesto de la fórmula II con un agente reductor elegido de entre: (a) un borohidruro alcalinometálico, (b) un borohidruro alcalinometálico, asociado al halogenuro de un metal de los grupos segundo ó tercero, en un solvente elegido de entre dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilformamida en mezcla con dioxano y tetrahidrofurano, dimetilacetamida en mezcla con dioxano y tetrahidrofurano, tetrahidrofurano y sus mezclas con dioxano y éteres dialquílicos inferiores de glicol etilénico, a una temperatura entre 5° y 60°C aproximadamente.

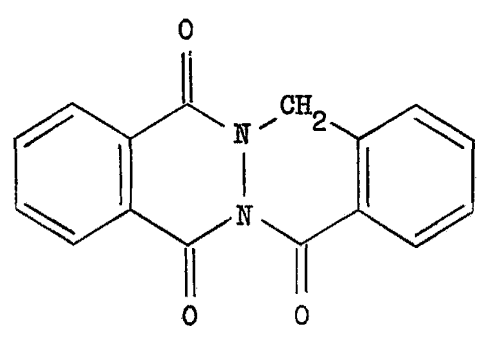
15 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con borohidruro sódico en un sistema disolvente elegido de entre dimetilformamida y una mezcla de ésta con dioxano, a una temperatura entre 5° y 60°C aproximadamente.

20 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$  ó con una mezcla equivalente de  $\text{CaCl}_2$  y borohidruro sódico, a una temperatura entre 5° y 60°C aproximadamente.

25 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula II se hace reaccionar a una temperatura entre 5° y 60°C aproximadamente, con borohidruro sódico y  $\text{AlCl}_3$  en tetrahidrofurano, ó mezclas de éteres dialquílicos inferiores de glicol etilénico con tetrahidrofurano ó dioxano.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto intermedio II:

MCE



II

5

se prepara preferentemente haciendo reaccionar la 2,3-dihidro-  
 -1,4-ftalazinadiona en un solvente orgánico de alto punto de  
 ebullición con una cantidad equimolar de cloruro (o-clorome-  
 til)-benzoílico, en presencia de un aceptador de haluros de  
 hidrógeno.

10

15

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5, ca-  
 racterizado porque el solvente mismo hace de aceptador de ha-  
 lueros de hidrógeno.

7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 5 y  
 6, caracterizado porque el solvente es la 2,4,6-trimetilpiri-  
 dina.

20

8ª.- Procedimiento para preparar la ftalazino(2,3-  
 -b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona, tal y como queda sustan-  
 cialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina  
 por una sola cara.

25

Madrid 27 ABR. 1974

GRUPPO LEPETIT.

A. GOMEZ ACEBO Y CORDERO  
 p. p. Firmador: L. Gato Fernández

*mg*