



PATENTE DE INVENCION

Ref: Lp. 492.

C07D//A61K

425747

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

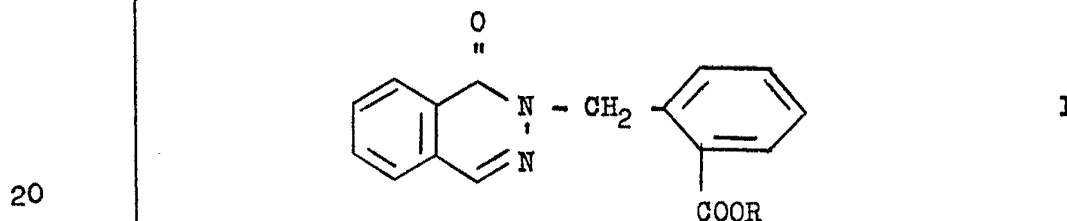
De acuerdo con dicha patente, el compuesto se



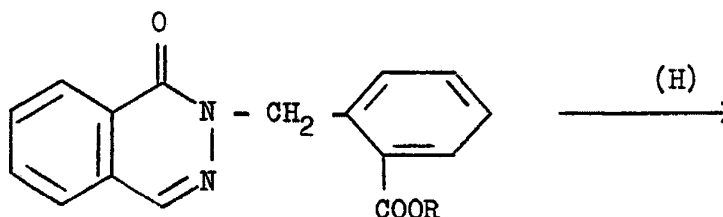
5 prepara mediante un orden de sucesión de reacciones que con-
duce primero al compuesto clave, la 3,4-dihidro-1(2H)-ftala-
zinona, que a su vez se hace reaccionar con cloruro o-bromo-
metilbenzoílico para proporcionar el compuesto tetracíclico
final. Aunque la operación final se puede llevar a cabo en
escala industrial con rendimientos harto satisfactorios, la
preparación de la 3,4-dihidro-1(2H)-ftalazinona intermedia,
en grandes cantidades, presenta considerables dificultades
y, por consiguiente, limita el rendimiento general.

10 La finalidad de la presente invención consiste en pro-
veer un nuevo método útil para preparar el compuesto ftala-
zino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona en cantidades mayo-
res que las que se pueden obtener en el laboratorio.

15 El procedimiento de esta invención consiste esencial-
mente en una ciclización reductiva de la ftalazinona de la
fórmula I

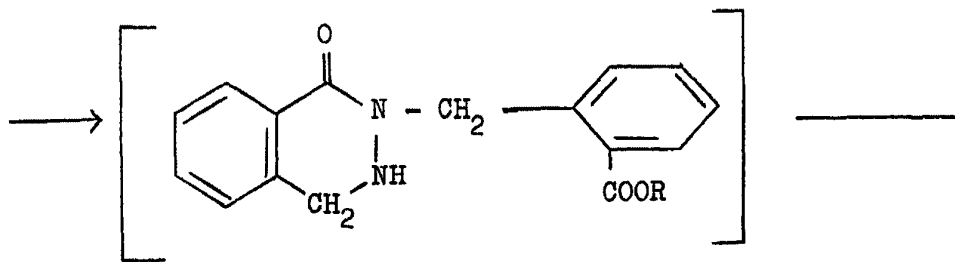


25 donde R es hidrógeno o alquilo inferior, o un catión, con
preferencia un catión que imparte hidrosolubilidad, por ejem-
plo amonio, inferior alquilamonio, hidroxil-inferior alquil-
amonio, Na^+ , K^+ , y lo similar, de acuerdo con el siguiente
esquema

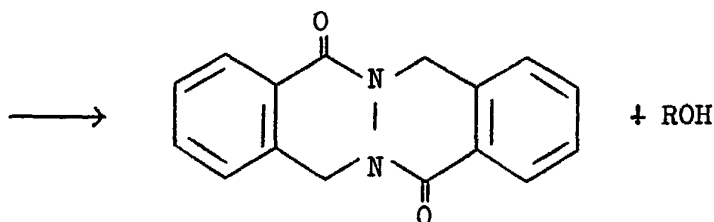




5



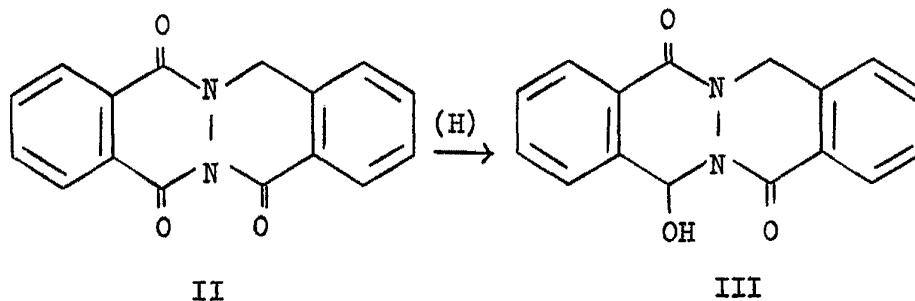
10



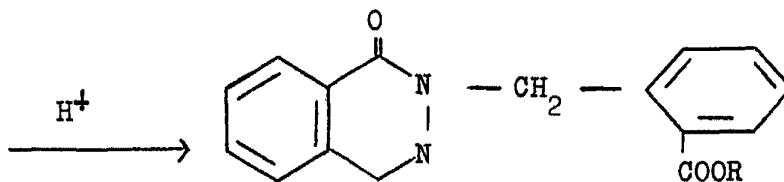
15

Aunque se podrían idear otros métodos para preparar el compuesto de la fórmula I, en el cual R es hidrógeno, se ha descubierto que se lo puede obtener con provecho por reducción de la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),7,12-triona II, mediante el hidroxiderivado III que, por tratamiento con ácidos, se isomeriza al compuesto I

20



25



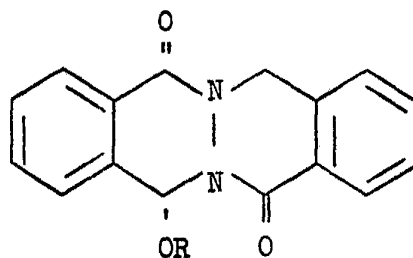
30

Si así se desea, el compuesto II se puede transformar en el compuesto I tratando directamente con ácidos la mezcla



proveniente de la reacción de reducción, sin aislar el derivado III. En lugar del compuesto intermedio III se pueden usar también los correspondientes éteres alquílicos de la fórmula

5



IV

10

donde R es alquilo inferior, que se preparan fácilmente a partir de los correspondientes hidroxiderivados.

15

Los compuestos ftalazínicos intermedios, hidrogenados en la posición 3,4 según ilustrado en el precedente esquema, no son fácilmente caracterizables debido a su tendencia a ciclizar a los compuestos finales. Pero en algunos casos, compuestos de este tipo se pueden aislar de la mezcla de reacción.

20

El compuesto inicial II se puede obtener fácilmente a partir de la 2,3-dihidro-1,4-ftalazinidona y del cloruro (o-clorometil)benzoílico, según se describe en la solicitud copendiente Acta N° Ip. 491.

25

La reducción de la triona II se efectúa con rendimiento elevado, empleando como agente reductor un borohidruro alcalinometálico, y como solvente dioxano, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos. Cuando se usa dioxano como solvente, la temperatura de la reacción no es estrictamente crítica, y puede ser desde 10 hasta 100°C aproximadamente. En cambio, cuando se emplea el tetrahidrofurano, para alcanzar rendimientos elevados, la reacción se lleva a cabo a temperatura de

30



ebullición de la mezcla, o una temperatura cerca de ésta, es decir entre 50 y 70°C aproximadamente.

5 Al llevar a la práctica esta invención, la reacción se produce agregando a una suspensión de la triona en un sollvente elegido una cantidad predeterminada de un borohidruo alcalinometálico, por ejemplo el borohidruo sódico. El tiempo de reacción es desde 1-2 hasta 30-40 horas, según la temperatura y el solvente. Por lo común, cuando la reacción se lleva a cabo a temperaturas superiores a temperatura ambiente, su duración es menor.

10 Una vez completada la reacción, el solvente se separa en vacío y, si se desea aislar el hidroxicompuesto intermedio III, el residuo se vierte en agua, y el compuesto precipitado se recupera por filtración. Por subsiguiente hervor del compuesto III en ácidos minerales diluídos se obtiene la ftalazinona I.

20 Cuando el compuesto III se disuelve en un alcanol inferior, con preferencia en presencia de cantidades catalíticas de cloruro de hidrógeno, se obtiene por evaporación de la solución el correspondiente éter de alquilo inferior IV.

25 Si el compuesto III se hierve en alcanol inferior en presencia de ácidos, se obtienen los ésteres de alquilo inferiores, de la fórmula I, que se pueden emplear con provecho como productos intermedios en la subsiguiente operación de ciclización reductiva. Alternativamente, la mezcla proveniente de la reacción de reducción de la triona con el borohidruo alcalinometálico se vierte directamente en ácido diluido, y seguidamente el solvente orgánico se separa por destilación, y la ftalazinona I se recupera por filtración previo enfriamiento. La operación clave, consistente en la reducción y si-

30



multanea ciclización del compuesto I, se puede realizar usando como agentes reductores metales tales como el estaño, el cinc o el aluminio, en ácidos minerales acuosos o ácidos alifáticos inferiores. Es particularmente conveniente el uso del cinc en ácido clorhídrico o sulfúrico a diversas concentraciones, a una temperatura desde 10 hasta 100°C aproximadamente. También se puede emplear con provecho para la ciclización reductiva la hidrogenación catalítica.

La reacción con los metales se lleva a cabo agregando, a una suspensión de la ftalazinona I en un ácido mineral, con agitación, varias porciones del metal elegido, en forma de papel metálico, gránulos o polvo, o, alternativamente, agregando el ácido mineral a una suspensión de la ftalazina y del metal reductor en agua. La mezcla se mantiene durante 1-10 horas con agitación a una temperatura entre 10 y 100°C aproximadamente y luego, después de enfriarla, se extrae con solventes orgánicos tales como por ejemplo hidrocarburos inferiores halogenados. Por evaporación del solvente orgánico se obtiene la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona.

La reducción catalítica del compuesto I se puede llevar a cabo en un recipiente de presión, a una temperatura de 10 a 200°C aproximadamente, y bajo una presión que va desde la atmosférica hasta 60 atmósferas aproximadamente.

Por lo común, los solventes que se emplean se eligen de entre alcanoles inferiores, agua, benceno, tolueno, xileno, y ácido acético, y el catalizador se elige de entre los usuales catalizadores de hidrogenación, por ejemplo PtO₂, Pt, Pd, Rh, Ru, con preferencia adsorbidos sobre un soporte, y níquel Raney.

Cabe hacer notar que las tentativas de reducir 1(2H)-



ftalazinonas 2-insustituídas a tetrahidroftalazinonas median
te metales, siempre tuvieron resultados negativos, según in-
forman, por ejemplo, A. Darapsky y otros, J. Prakt. Chem.,
146, 307 (1936), y Gabriel y otros, Chem. Ber., 26, 521
5 (1893).

En realidad, esas tentativas siempre dieron como resul-
tado la concentración del anillo ftalazínico a derivados iso-
indolínicos o 2-aminoisocindolínicos. Aun la hidrogenación
catalítica de la ftalazinona, descrita por Bellasio y otros
10 (Ann. Chim., 59, 443, 1969), proporciona un rendimiento des-
alentador. Por ello es sorprendente que la presencia de un
sustituyente o-carboxibencílico en la posición 2 permita la
reducción del enlace doble carbono-nitrógeno en la posición
3,4 con rendimientos muy elevados, sin ninguna concentración
15 del anillo, promoviendo la ciclización a la ftalazino(2,3-b)-
ftalazina-5(14H),12(7H)-diona.

Los siguientes ejemplos no limitativos se ofrecen para
ilustrar adicionalmente el alcance de esta invención.

Ejemplo 1

20 Preparación de la 2-(o-carboxibencil)-1(2H)-ftalazi-
nona.

A una suspensión de 133 g (0,488 mol) de ftalazina-5
(14H),7,12-triona en 5 litros de dioxano, se agregan en pe-
queñas porciones, a 20-30°C, 28 g (0,74 mol) de NaBH₄. La
25 mezcla se agita durante más de dos horas, luego se vierte en
HCl diluido. El dioxano se separa por destilación y, después
de enfriar, el producto se recupera por filtración y se cris-
taliza en metanol. Se obtienen 122 g (un rendimiento del 91%).
El punto de fusión es de 214-15°C.

30 Cuando la reacción se lleva a cabo a 60-80°C, el rendi-



miento es del 82 %.

Ejemplo 2

Preparación de la 7-hidroxiftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona y sus éteres de alquilos inferiores.

5 A una suspensión de 665 g (2,4 moles) de ftalazina-5(14H),7,12-triona en 10 litros de dioxano se agregan en pequeñas porciones, a temperatura de ebullición, 280 g (7,4 moles) de NaBH₄. Después de reflujar durante unas tres horas, la mezcla se concentra y el residuo se disuelve en agua. El
10 producto se recupera por filtración; se obtienen 577 g (un rendimiento del 85 %), y el punto de fusión es de 162-4°C.

 El compuesto así obtenido, la 7-hidroxiftalazino(2,3-b)-ftalazina-5(14H),12(7H)-diona, se calienta moderadamente en metanol con una gota de éter etílico saturado con cloruro de hidrógeno, para formar una solución clara. Después de en-
15 friar y evaporar el solvente en vacío, se obtiene la 7-metoxi-ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona con punto de fusión de 184-6°C.

 Usando etanol en lugar del metanol, se obtiene la 7-etoxiftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona con punto
20 de fusión de 138-40°C.

 Usando n-propanol en lugar del metanol, se obtiene la 7-propoxiftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona con punto de fusión de 97-99°C.

25 Ejemplo 3

 Transformación de la 7-hidroxiftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona en la 2-(o-carboxibencil)-1(2H)-ftalazinona.

 100 g de 7-hidroxiftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12
30 (7H)-diona se hierven durante 10 minutos en un litro de ácido



clorhídrico diluido (al 15-20 %). Después de enfriar se obtienen 95 g de la 2-(o-carboxibencil)-1(2H)-ftalazinona.

5 Este mismo producto se obtiene si, en lugar de la 7-hidroxi-ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona, se usa como material inicial uno de sus éteres de alquilo inferiores, descritos en el ejemplo precedente.

Ejemplos 4 a 7

Esteres de la 2-(o-carboxibencil)-1(2H)-ftalazinona.

10 Trabajando de la manera descrita en el ejemplo precedente, pero hirviendo la 7-hidroxi-ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona en el alcohol inferior elegido, en presencia de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, se obtienen los respectivos ésteres de la 2-(o-carboxibencil)-1(2H)-ftalazinona:

- 15 4) La 2-(o-carbometoxibencil)-1(2H)-ftalazinona, p.f. 147-149°C.
5) La 2-(o-carbetoxibencil)-1(2H)-ftalazinona, p.f. 82-4°C.
6) La 2-(o-carbopropoxibencil)-1(2H)-ftalazinona, p.f. 72-74°C.
7) La 2-(o-carbobutoxibencil)-1(2H)-ftalazinona, p.f. 95-97°C.

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

Ejemplo 8

25 Una suspensión de 140 g (0,5 mol) de 2-(o-carboxibencil)-1(2H)-ftalazinona y 250 g de cinc pulverulento en 2,5 litros de agua se calienta con agitación a 70-80°C durante unas 2-3 horas, agregando durante este tiempo 6 litros de H₂SO₄ al 15 %. Después de enfriar, la mezcla se filtra y los sólidos recuperados se extraen con cloroformo para eliminar el cinc no reaccionado. La solución orgánica se evapora, y el residuo se cristaliza en etanol. Se obtienen 96 g del producto

30



(un rendimiento del 72 %).

Usando estaño pulverulento como agente reductor, y trabajando de la manera arriba descrita, se obtiene un rendimiento del 69 %.

5

Ejemplo 9

Procediendo como en el ejemplo precedente, pero usando la 2-(o-carbetoxibencil)-1(2H)-ftalazinona, se obtiene la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona con un rendimiento del 78 %.

10

Ejemplo 10

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, pero usando como compuesto inicial la 2-(o-carbobutoxibencil)-1(2H)-ftalazinona, se obtiene la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona con un rendimiento del 70 %.

15

Ejemplo 11

Una suspensión de 56 g (0,2 mol) de 2-(o-carboxibencil)-1(2H)-ftalazinona en 1,2 litros de HCl al 7 %, se calienta con agitación a 80-90°C, y en aproximadamente una hora se le agregan 50 g de cinc pulverulento. Seguidamente se agregan a la mezcla de reacción 600 ml de HCl concentrado, y se continúa agitando durante una hora. Después de enfriar y extraer con cloroformo, la solución orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso.

20

Por evaporación de la solución orgánica se obtienen 45 g (un rendimiento del 83 %) de la ftalazino(2,3-b)-ftalazina-5(14H),12(7H)-diona, que se cristaliza en etanol.

25

Ejemplo 12

La reacción se lleva a cabo de acuerdo con el procedimiento precedente, pero usando como metal reductor papel de aluminio. El rendimiento es del 65 %.

30



Ejemplo 13

A una solución de 28 g de 2-(o-carboxibencil)-1(2H)-ftalazinona en 1 litro de etanol, se agregan 3 g de Pd al 10 % sobre carbón vegetal y la mezcla se mantiene a 80°C bajo una presión de 15 atmósferas de gas hidrógeno, con agitación, hasta haberse absorbido la cantidad estequiométrica de gas hidrógeno. Seguidamente, el catalizador se separa por filtración y el producto final se recupera por evaporación del solvente; se obtienen 21 g (un rendimiento del 80 %).

Usando como solvente ácido acético, el compuesto final se obtiene con un rendimiento del 90 %.

Ejemplo 14

Una solución de 56 g de 2-(o-carboxibencil)-1(2H)-ftalazinona en 500 ml de hidróxido amónico al 10 %, se hidrogena bajo 20 atmósferas y a 25°C en presencia de 3 g de Pd al 5 % sobre carbón vegetal. Después de haberse absorbido la cantidad teórica de gas hidrógeno, el catalizador se separa por filtración y la mezcla se acidifica con ácido sulfúrico diluido. Los sólidos que se precipitan se lavan con NaHCO₃ acuoso y luego con agua.

Por cristalización en etanol se obtienen 39 g (un rendimiento del 72 %) de la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona.

Ejemplo 15

La reacción del ejemplo 14 se realiza bajo 40 atmósferas, a 100°C, usando como catalizador níquel Raney. Se obtienen 36,4 g del producto (un rendimiento del 69 %).

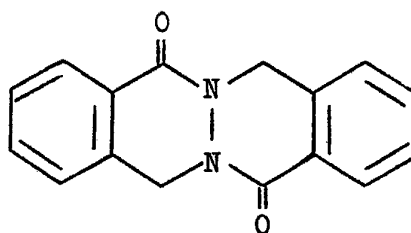
- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse cons

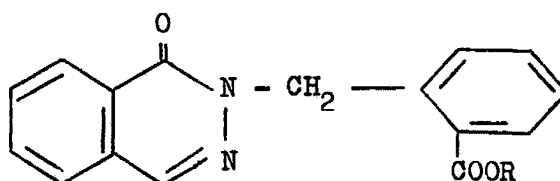


tar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra, con fecha 27 de abril de 1.973, bajo el número 20203/73, 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; caracterizándose por lo siguiente:

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



caracterizado porque comprende reducir la ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),7,12-triona con un borohidruro alcalinometálico en un solvente orgánico oxigenado inerte, para obtener la 7-hidroxi-ftalazino(2,3-b)ftalazina-5(14H),12(7H)-diona intermedia, que a su vez, por tratamiento con ácidos diluidos o con alcoholes inferiores en presencia de ácidos, se transforma respectivamente en la 2-(o-carboxibencil)-1(2H)-ftalazinona o sus ésteres de alquilo inferiores, de la fórmula



30

McE



5 donde R es hidrógeno o alquilo inferior, y este último com-
puesto se hace reaccionar con un agente reductor elegido de
entre metales reductores, tales como el cinc, el estaño y el
aluminio, en un medio ácido y gas hidrógeno en presencia de
un catalizador de hidrogenación.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque la reacción de reducción con el borohidruro al-
calinometálico se efectúa usando borohidruro sódico en dioxo-
no, a una temperatura entre 10 y 100°C aproximadamente, o en
tetrahidrofurano a una temperatura entre 50 y 70°C aproxima-
damente.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque el metal es cinc.

15 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque la hidrogenación catalítica se efectúa bajo una
presión entre la atmosférica y 60 atmósferas aproximadamente
a una temperatura desde 10 hasta 200°C aproximadamente, en
presencia de un catalizador de hidrogenación elegido de en-
tre PtO₂, Pt, Pd, Ru, Rh y níquel Raney, en un solvente ele-
20 gido de entre agua, alcanoles inferiores, benceno, tolueno,
xileno y ácidos alifáticos inferiores.

25 5ª.- Procedimiento para preparar la ftalazino(2,3-b)-
ftalazina-5(14H),12(7H)-diona, tal y como queda sustancialmen-
te descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas, escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

GRUPPO LEPETIT S.p.A.
p. p. Finanzas: L. Costa Ferrández