



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A 1
	21	434.922	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		20-2-1975	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	28 FECHA	33 PAIS
21 NUMERO		
7842/74	21-2-1974	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C 07 D	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 2-NITROINDAN-1,3-DIONAS.

71 SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road, BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra

72 INVENTOR (ES)
Derek Richard Buckle; Harry Smith ambos de nacionalidad británica, los cuales han cedido sus derechos a la Cia. solicitante.

73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOLBURU

**POOR
QUALITY**

1

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-nitroindan-1,3-dionas 5,6-disustituidas.

5

Ciertas 2-nitroindan-1,3-dionas 5,6-disustituidas se describen, entre otras, en la Patente de Alemania Federal n.º 105.602 de los solicitantes, como inhibidores de reacciones antígeno-anticuerpo y valiosas en la profilaxis y tratamiento de enfermedades asociadas a reacciones inmunológicas alérgicas, por ejemplo, ciertos tipos de asma y de fiebre del heno, y también en el tratamiento de la rinitis.

10

15

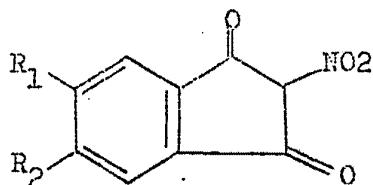
El procedimiento para su preparación allí descrito supone la nitración de la posición 2 de la correspondiente indan-1,3-diona 5,6-disustituida, con ácido nítrico fumante, por ejemplo, a baja temperatura. Los solicitantes han encontrado que el átomo de halógeno de 2-halo-indan-1,3-dionas puede ser desplazado nucleofilamente por nitrito, en forma relativamente fácil, en condiciones suaves.

20

Este método comprende el uso de agentes de nitración basados en ácido nítrico concentrado y resulta por tanto ventajoso en la preparación comercial en gran escala.

Según esto, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I)

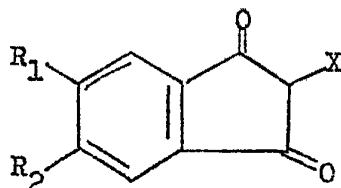
25



(I)

30

1 donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno es un gru-
po alquilo inferior, ó R_1 y R_2 juntos forman el resto de
anillo carbocíclico, procedimiento que comprende la reac-
ción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

10 donde R_1 y R_2 se definen como en la fórmula (I) y X es clo-
ro, bromo ó yodo con una fuente de nitrito nucleófilo.

Entre los grupos R_1 y R_2 adecuados se incluyen
metilo, etilo, n e iso-propilo, n-, sec-, o terc-butilo o el
resto de un anillo de ciclopentenilo o ciclohexenilo.

15 El procedimiento de esta invención es particu-
larmente aplicable a la preparación del compuesto de fórmu-
la (I) donde los dos R_1 y R_2 son metilo, esto es 5,6-dime-
til-2-nitroindan-1,3-diona, a partir de compuestos de fórmu-
la (II) en los que R_1 y R_2 son, ambos, metilo y X es como
20 se ha descrito previamente.

En la reacción, el nitrito nucleófilo puede,
por ejemplo, derivar de cualquier fuente inorgánica conve-
niente de ión nitrito, por ejemplo, nitritos de metales al-
calinos, especialmente nitrito de sodio.

25 La reacción transcurre a través de un desplaza-
miento nucleófilo del átomo de halógeno X del compuesto
(II) y la susceptibilidad del compuesto (II) al desplaza-
miento nucleófilo del átomo de halógeno sigue el orden (II)
X=Cl < (II) X=Br < (II) X=I. Según esto cuando el material de
30 partida es (II) X=Cl, puede ser preferible (aunque no esen-

1 cial) acelerar la reacción y mejorar el rendimiento por adi-
ción de una fuente de ión bromuro o yoduro a la mezcla de
reacción. Un activador adecuado de este tipo sería un bro-
muro o yoduro de metal alcalino tal como bromuro o yoduro
5 de sodio o potasio. El ión bromuro o yoduro reemplaza el
átomo de cloro en (II) en alguna extensión, formando una
mezcla con equilibrio de (II) X=Cl y (II) X=Br ó (II) X=I.
El subsiguiente reemplazamiento nucleófilo de halógeno por
nitrito procede entonces más rápida y completamente.

10 La reacción de (II) X=Br con nitrito transcurre
en forma bastante suave pero, si se desea, puede incluirse
alguna fuente de ión yoduro en la mezcla de reacción, esta-
bleciendo de nuevo un equilibrio entre (II) X=Br y (II) X=I,
15 para acelerar algo la reacción. Sin embargo, con (II) X=Br
como material de partida, la presencia de un activador yo-
dureo tal en la mezcla de reacción es normalmente innecesario.

Ya que la reacción supone un desplazamiento de
ión cloruro, bromuro o yoduro, puede ser preferible (aunque
20 no esencial) incluir en la mezcla de reacción un aceptor de
halógeno, es decir, un compuesto que reaccione con, o que
se una al, halógeno libre. Se sabe que muchos fenoles son
adecuados como aceptores de halógeno y los solicitantes han
encontrado que es un agente particularmente útil el floro-
25 glucinol.

La reacción se puede llevar a cabo en un disol-
vente que no interfiera adversamente con los reactivos. Se
prefieren como disolventes adecuados los disolventes orgá-
nicos apróticos de constante dieléctrica elevada y es muy
30 sencillo y rutinario el ensayo de los disolventes comercia-

1 bles disponibles de este tipo para seleccionar uno adecuado.

5 La temperatura a la que se lleva a cabo la reacción dependerá de varios factores, que incluyen la naturaleza del material de partida (se necesitan temperaturas más elevadas y tiempos de reacción más prolongados con (II) X=Cl que con (II) X=Br ó I), y con la naturaleza del disolvente. En general sin embargo, si se elige (II) X=Br como material de partida, la reacción procede satisfactoriamente a temperaturas ambiente o a temperaturas algo más elevadas.

10 Los 2-halocompuestos de fórmula (II) pueden prepararse por halogenación de la correspondiente indan-1,3-diona por métodos conocidos per se. Estos intermediarios de fórmula (II) son compuestos nuevos y proporcionan otro aspecto de esta invención.

15 Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento de la invención:

EJEMPLO 1

2-Bromo-5,6-dimetil-indan-1,3-diona

20 A una solución caliente, agitada, de 5,6-dimetilindan-1,3-diona (17,4g; 0,1 moles) en tetracloruro de carbono (400 ml) se añade una solución de bromo (16,0 g; 0,1 moles) en tetracloruro de carbono (30 ml) a lo largo de 2 horas. Después de otra hora más se elimina el disolvente al vacío y se purifica el derivado 2-bromado por cristalización de tetracloruro de carbono como un sólido amarillo gamuza p.f. 116-118°C, Rendimiento 86%. (Encontrado: Br, 31,51%; $C_{11}H_9BrO_2$ Requiere: Br, 31,57%).

5,6-Dimetil-2-nitro-indan-1,3-diona

30 Se añade 2-bromo-5,6-dimetilindandiona (3,55 g;

1 0,014 moles), con agitación, a una solución de nitrito só-
dico (1,94 g; 0,028 moles) y floroglucinol (2,44; 0,015 mo-
les) en sulfoxido de dimetilo seco (15 ml) y se agita la so-
lución roja a la temperatura ambiente durante 2 horas. Des-
5 pués de verterla en agua (200 ml) y de extraer con cloruro
de metileno, la fase acuosa filtrada se hace 3N con ácido
clorhídrico y se evapora a pequeño volumen. La filtración
del sólido precipitado da 56% de producto bruto, p.f. 113°C,
que se recristaliza de agua-ácido clorhídrico para dar 33%
10 de un nitro-derivado amarillo p.f. 113-115°C, idéntico al
material auténtico tanto por el punto de fusión como i.r.
(p.f. del material auténtico 111-113°C).

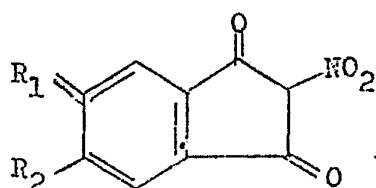
Siguiendo el método del Ejemplo 1, se preparan
los siguientes compuestos:

<u>Ejemplo Nº</u>	<u>Nombre del compuesto</u>	<u>Punto de fusión</u>
2	5,6-dietil-2-nitroin- dandiona	p.f. 53-55°C
3	2-nitro-5,6-trimeti- lenindandiona	p.f. 102°C
4	2-nitro-5,6-tetrameti- len-indandiona	p.f. 127-128°C

En resumen, la Patente de Invención que se so-
licita debiera recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

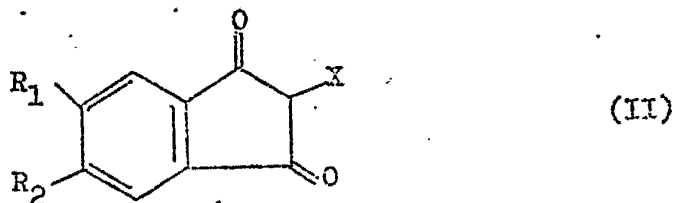
1. Un procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de 2-nitroindan-1,3-dionas de fórmula (I)



(I)

1 donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno es un gru
po alquilo inferior o R_1 y R_2 juntos forman el resto de un
anillo carbocíclico, procedimiento que comprende la reac-
ción de un compuesto de fórmula (II)

5



10 donde R_1 y R_2 se definen con respecto a la fórmula (I) y X
es cloro, bromo ó yodo, con nitrito nucleófilo.

2. Un procedimiento, según la reivindicación 1
en los que ambos R_1 y R_2 , son metilo.

15 3. Un procedimiento, según la reivindicación 1
ó la reivindicación 2, en que la fuente de nitrito nucléo-
filo es un nitrito de metal alcalino.

4. Un procedimiento, según la reivindicación 3
donde el nitrito de metal alcalino es nitrito sódico.

20 5. Un procedimiento, según cualquiera de las -
reivindicaciones de la 1-4 en que se incluye un aceptor de
halógeno.

6. Un procedimiento, según la reivindicación 5
en que el aceptor de halógeno es floroglucinol.

25 7. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA-
DOS DE 2-NITROINDAN-1,3-DIONES.

30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas me-
canografiadas.

5 Madrid, 20 Febrero 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30