



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A 1
		01	437.407		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			2-5-75		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS		
	31	NUMERO	19477/74		3-5-74		Inglaterra

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C//A61K		

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

71	SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED	

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

72	INVENTOR (ES)
Dereck Richard Buckle; John Martin Tedder ambos de nacionalidad británica los cuales han cedido sus derechos a la compañía solicitante.	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU	

1           Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ciertas 2-nitroindan-1,3-dionas 5,6-disustituídas.

5           Se describen ciertas 2-nitroindan-1,3-dionas 5,6-disustituídas, entre otras referencias, en nuestra solicitud de patente alemana nº 2.261.568.8 como inhibidores de las reacciones antígeno-anticuerpo y son útiles en la profilaxis y tratamiento de las enfermedades asociadas con las reacciones inmunológicas alérgicas, por ejemplo ciertos tipos de asma y fiebre del heno y también en el tratamiento de la rinitis.

10           El procedimiento para su preparación allí descrito implica la nitración de la posición 2 de la correspondiente indan-1,3-diona 5,6-disustituída, por ejemplo con ácido nítrico fumante a baja temperatura.

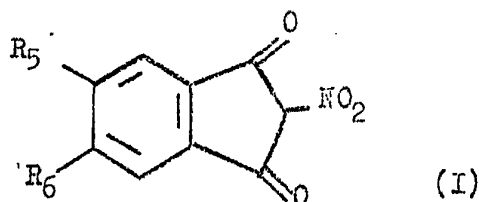
15           En nuestra solicitud de patente británica copendiente nº 15.882/73 hemos descrito, entre otros, otro método para la preparación de nitroindan-1,3-dionas 5,6-disustituídas, por condensación intramolecular catalizada por bases de los correspondientes ésteres de ácidos 2-acetilbenzoicos 5,6-disustituídos, empleando una base tal como hidruro sódico o un alcóxido sódico.

20           Ahora se ha encontrado que las 3-nitrometilenftalidas experimentan una transposición catalizada por bases bajo condiciones suaves, dando las correspondientes 2-nitroindan-1,3-dionas.

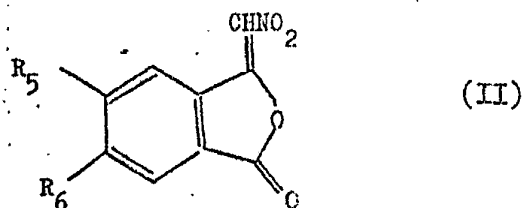
25           Este método evita el uso de agentes de nitración a base de ácido nítrico concentrado y el uso extenso de reactivos básicos más fuertes tales como hidruro o alcóxido sódico y, por lo tanto, es ventajoso en las preparaciones comerciales a gran escala.

30

1 De acuerdo con esta invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



10 donde  $R_5$  y  $R_6$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o bien  $R_5$  y  $R_6$  unidos representan los restos de un anillo carbocíclico, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



20 donde  $R_5$  y  $R_6$  son los definidos al hacer referencia a la fórmula (I), con una base terciaria, en presencia de un disolvente aprótico y después, si se desea, convertir el producto así formado en una sal farmacéuticamente aceptable. Por base terciaria entendemos una amina terciaria o una amina aromática heterocíclica.

25 Preferiblemente,  $R_5$  y  $R_6$  son iguales o diferentes y son grupos metilo o etilo o el resto de un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo. Un compuesto particular que puede ser preparado ventajosamente por este método es la 5,6-dimetilindan-1,3-diona.

30

1 Los productos intermedios adecuados de fórmula (II) son:

5,6-dimetil-3-nitrometilen-ftalida

5,6-dietil-3-nitrometilen-ftalida

5 5,6-trimetilen-3-nitrometilen-ftalida.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son las de metales alcalinos como sodio y potasio, metales alcalino-térreos como magnesio y sales de aluminio.

10 Las bases terciarias adecuadas comprenden la piridina, picolina y las trialkilaminas como la trietilamina.

Los disolventes apróticos adecuados son los hidrocarburos halogenados como cloroformo y tetracloruro de carbono y otros disolventes inertes convencionales como éteres dialquílicos inferiores, dioxano y tetrahidrofurano.

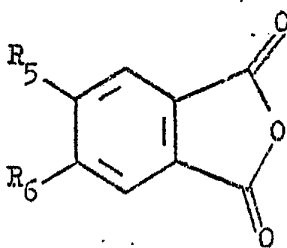
15 Alternativamente, el disolvente aprótico puede ser dicha base terciaria.

La temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción no es crítica. Constituye una cuestión de rutina descubrir la temperatura óptima para cualquier serie de reactivos. Por 20 ejemplo, hemos encontrado que, en la preparación de 2-nitroindan-1,3-diona a partir de 3-nitrometilen-ftalida, cuando la base es piridina, es conveniente calentar las sustancias reaccionantes mezcladas a reflujo y, cuando la base es trietilamina, la reacción se lleva a cabo adecuadamente a 25°C.

25 Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados a partir de un anhídrido ftálico adecuadamente sustituido de fórmula (III):

30

1

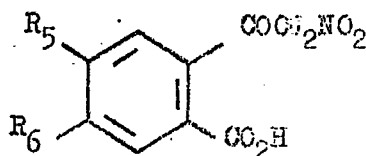


(III)

5

donde  $R_5$  y  $R_6$  son los definidos al hacer referencia a la fórmula (I). El anhídrido seleccionado se hace reaccionar con nitrometano en presencia de una base, como metóxido sódico, terc-butóxido potásico o hidruro sódico, dando como producto un compuesto de fórmula (IV):

10

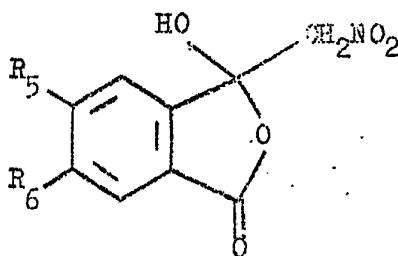


(IV)

15

que se encuentra en equilibrio tautomérico con el isómero (IVa):

20



(IVa)

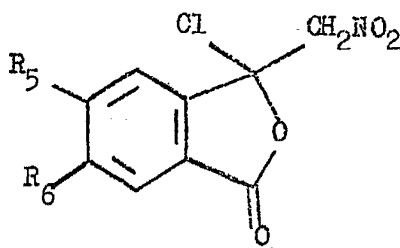
donde  $R_5$  y  $R_6$  son los definidos para la fórmula (I).

25

Este compuesto puede ser convertido en el compuesto deseado de fórmula (II) por deshidratación, empleando, por ejemplo, anhídrido acético, cloruro de acetilo o preferiblemente dicitclohexilcarbodiimida.

30

Los productos intermedios de fórmula (II) también pueden ser obtenidos a partir de compuestos de fórmula (V):



que eliminan HCl en presencia de una base. Los derivados clorados de fórmula (V) se obtienen a partir de compuestos de fórmula (IV) por reacción con cloruro de tionilo.

Naturalmente, se sobreentiende que durante la deshidrocloración catalizada por bases de los compuestos de fórmula (V) el producto intermedio (II) que se está produciendo también puede reaccionar con la base de deshidrocloración para producir directamente la 2-nitroindan-1,3-diona.

Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento de la invención y la preparación de los materiales de partida para dicho procedimiento:

EJEMPLO 1

2-Nitroindan-1,3-diona a partir de 3-nitrometilen-ftalida

a) Se calienta a reflujo una mezcla de 0,5 g de 3-nitrometilen-ftalida y 5 ml de piridina y después se enfría a la temperatura ambiente. Después de diluir la suspensión con 10 ml de agua, se separan por filtración 0,25 g de un material de partida inalterado y el filtrado acuoso se trata con la mitad de su volumen de ácido clorhídrico concentrado. Al cabo de 3 horas se filtra la 2-nitroindan-1,3-diona en forma de sólido cristalino amarillo, p.f. 124-6°C con un rendimiento del 44 % (88.% sobre la base del material de partida no recuperado).

b) Mediante un tratamiento similar de 0,25 g de 3-nitrometilen-ftalida con 2 ml de trietilamina en 8 ml de

1 cloroformo a 25°C, durante 18 horas, se obtiene 2-nitro-  
indandiona con un rendimiento del 63 %, p.f. 127°C.

EJEMPLO 2

5 5,6-Dimetil-2-nitroindan-1,3-diona a partir de 5,6-dimetil-  
3-nitrometilen-ftalida

Se tratan 0,22 g (0,001 moles) de 5,6-dimetil-3-nitro-  
metilen-ftalida con 2,0 ml de trietilamina en 2,0 ml de clo-  
roformo, durante 18 horas y la solución amarilla se evapora  
hasta 2,0 ml aproximadamente. Después de diluir con 4 ml de  
10 agua, se acidula la solución con la mitad de su volumen de  
ácido clorhídrico concentrado y la 5,6-dimetil-2-nitroindan-  
1,3-diona precipitada se separa por filtración. Después de  
secar a vacío, tiene un punto de fusión de 111-3°C y el ren-  
dimiento es del 80,5 %.

15

EJEMPLO 3

2-Nitro-5,6-trimetilenindan-1,3-diona a partir de 3-nitromo-  
tilen-5,6-trimetilen-ftalida

Se tratan 0,20 g ( $8,6 \times 10^{-4}$  moles) de 3-nitrometilen-  
5,6-trimetilen-ftalida con 2,0 ml de trietilamina en 2,0 ml  
20 de cloroformo y se mantiene durante 18 horas a la temperatu-  
ra ambiente. Se evapora la solución hasta 2,0 ml aproxima-  
damente, se diluye con 4,0 ml de agua y 3 ml de ácido clorhí-  
drico concentrado y se deja en reposo durante 4 horas. La  
2-nitro-5,6-trimetilenindan-1,3-diona precipitada se filtra  
25 y se seca a vacío, p.f. 101-102°C (rendimiento: 48 %).

25

EJEMPLO 4

3-Nitrometilen-ftalida y 2-nitroindan-1,3-diona a partir de  
3-cloro-3-nitrometil-ftalida

Se disuelven 0,5 g (0,0022 moles) de 3-cloro-3-nitro-  
30 metil-ftalida en 2,5 ml de piridina y la mezcla se calienta

30

1 a reflujo durante 5 minutos. Después de enfriar y diluir con  
5 ml de agua, se separa por filtración la nitrometilen-fta-  
lida precipitada (64 %), p.f. 204-6°C. Acidulando el filtra-  
do con la mitad de su volumen de ácido clorhídrico concen-  
5 trado, se forma 2-nitroindan-1,3-diona (19 %), p.f. 123-5°C  
después de dejar en reposo.

EJEMPLO 5

5,6-Dimetil-3-nitrometilen-ftalida y 5,6-dimetil-2-nitroin-  
dan-1,3-diona a partir de 3-cloro-5,6-dimetil-3-nitrometil-  
10 ftalida

Se suspenden 0,040 g ( $1,57 \times 10^{-4}$  moles) de 3-cloro-  
5,6-dimetil-3-nitrometil-ftalida en 0,5 ml de piridina y  
se calienta a reflujo con lo que se disuelve. La solución  
se hierve durante 1 minuto, se enfría y se vierte en 1,0 ml  
15 de agua. La 5,6-dimetil-3-nitrometilen-ftalida precipitada  
se filtra y tiene un punto de fusión de 204-207°C (rendi-  
miento: 61 %). El espectro RMN indica que se trata de una  
mezcla de isómeros E y Z. El filtrado se acidula con la mi-  
tad de su volumen de ácido clorhídrico concentrado y se deja  
20 en reposo. Se separan unas agujas de 5,6-dimetil-2-nitroin-  
dan-1,3-diona que se filtra, p.f. 110-113°C (rendimiento:  
26 %).

EJEMPLO 6-10

Estos ejemplos ilustran la preparación de los materia-  
25 les de partida utilizados en los Ejemplos 1-3.

EJEMPLO 6

3-nitrometilen-ftalida

a) Se añaden 0,418 g de dicitclohexilcarbodi-imida a  
una solución agitada y enfriada (en baño de hielo) de 0,418 g  
30 (0,002 moles) de 2-carboxi-w-nitroacetofenona en 15 ml de

1 acetona seca y la mezcla se agita a 0°C durante hora y me-  
dia. Después de filtrar la dicitclohexilurea precipitada, se  
evapora el filtrado acetónico para dar 3-nitrometilen-ftali-  
da con rendimiento cuantitativo, p.f. (AcOH): 206-7°C.

5 b) Se calienta a reflujo durante 10 minutos una mez-  
cla de 0,5 g (0,0024 moles) de 2-carboxi-*w*-nitroacetofenona  
y 5 ml de cloruro de acetilo y después se evapora a sequedad.  
El aceite amarillo resultante se agita con etanol para dar  
3-nitrometilen-ftalida que se recristaliza en ácido acético  
10 glacial con un rendimiento del 17 %, p.f. 204-5°C.

#### EJEMPLO 7

##### 5,6-Dimetil-3-nitrometilen-ftalida

15 a) Se añaden de una sola vez 0,452 g (10 % en exceso)  
de dicitclohexilcarbodiimida a una solución agitada y fría  
(10°) de 0,474 g (0,002 moles) de 2-carboxi-4,5-dimetil-*w*-  
nitroacetofenona en 15 ml de acetona seca y la mezcla se  
agita en un baño de hielo durante 2 horas. La dicitclohexil-  
urea precipitada se separa por filtración, se tritura con  
20 otros 15 ml de acetona y se vuelve a filtrar. Por evapora-  
ción de los filtrados acetónicos se obtiene 5,6-dimetil-3-  
nitrometilen-ftalida con rendimiento cuantitativo, p.f.  
(EtOH): 181-184°C (desc.). (Encontrado: C, 60,25; H, 4,10;  
N, 6,39;  $C_{11}H_9NO_4$  requiere: C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39 %)  
(Mezcla de isómeros E y Z).

25 b) Se calienta a reflujo durante 10 minutos una solu-  
ción de 2,37 g (0,01 moles) de 2-carboxi-4,5-dimetil-*w*-ni-  
troacetofenona en 15 ml de anhídrido acético y el disolven-  
te se separa a presión reducida. Por tratamiento del resi-  
duo con etanol, seguido de filtración, se obtiene la nitro-  
30

1 metilen-ftalida en forma de un sólido cristalino amarillo,  
p.f. (AcOH): 211-212°C (predominantemente un isómero que se  
cree que es la forma Z pura). Rendimiento: 83 %.

EJEMPLO 8

5 3-Nitrometilen-5,6-trimetilen-ftalida

Se hacen reaccionar 7,5 g (0,04 moles) de anhídrido  
5,6-trimetilenftálico con 5,2 g (0,036 moles) de nitrometano  
y 0,04 moles de metóxido sódico en éter para dar una mezcla  
de 4,5-trimetilenftalato de monometilo y 2-carboxi-4,5-tri-  
10 metilen-*w*-nitroacetofenona (véase S. Gabriel, Chem. Ber. 570  
(1903)). Esta mezcla se calienta a reflujo durante 10 minu-  
tos con 60 ml de anhídrido acético y el disolvente se separa  
a vacío para dar un aceite amarillo. Por adición de 5 ml  
de etanol se obtiene 3-nitrometilen-5,6-trimetilen-ftalida,  
15 p.f. 165-180°C (rendimiento: 8 %, mezcla de isómeros E y Z).  
Por recristalización repetida en ácido acético se obtiene  
un punto de fusión de 196-197°C, demostrándose por RMN que  
el producto es predominantemente un isómero que se cree que  
es la forma Z.

20 EJEMPLO 9

3-Cloro-3-nitrometil-ftalida

Se añaden 1,1 g (0,009 moles) de cloruro de tionilo a  
una solución de 1,10 g (0,005 moles) de 2-carboxi-*w*-nitro-  
acetofenona en 10 ml de diclorometano y la mezcla se calien-  
25 ta a reflujo durante 1 hora. Después de separar el exceso de  
cloruro de tionilo y el disolvente a vacío, el producto re-  
sidual se recristaliza en benceno, obteniéndose un rendi-  
miento del 86 %, p.f. 107-9°C. (Calculado: C, 47,50; N, 6,15;  
H, 2,64. Encontrado: C, 47,8; N, 6,24; H, 2,83).

30

EJEMPLO 10

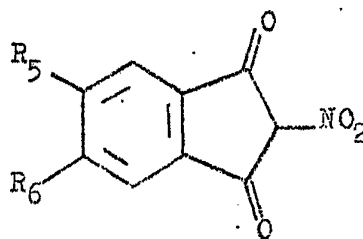
3-Cloro-5,6-dimetil-3-nitrometil-ftalida

Se calienta a reflujo hasta que se vuelve transparente (2,5 horas) una mezcla de 2,25 g (0,0095 moles) de 2-carboxi-4,5-dimetil- $\mu$ -nitroacetofenona, 2,2 g (1,34 ml, 0,0185 moles) de cloruro de tionilo y 20 ml de diclorometano seco, y después el disolvente se separa a vacío. El cloruro de tionilo residual se separa por destilación azeotrópica con benceno seco y el residuo se recristaliza en benceno/éter de petróleo (40-60°C). Se demuestra que la primera masa cristalina, 0,14 g (p.f. 204-206°C), es 5,6-dimetil-3-nitrometil-ftalida. Por dilución con éter de petróleo se obtienen 1,46 g (60 %) de una segunda masa cristalina que resulta ser el compuesto del título. Mediante otra recristalización se obtiene un punto de fusión de 95-96°C. (Encontrado: C, 52,00; H, 3,80, N, 5,61; Cl, 13,82;  $C_{11}H_{10}ClNO_4$  requiere: C, 51,68; H, 3,94; N, 5,48; Cl, 13,87 %).

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

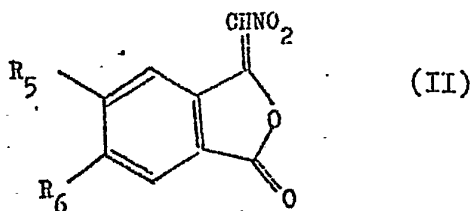
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 2-nitroindan-1,3-diona de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:



donde  $R_5$  y  $R_6$  son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o unidos

1 representan los restos de un anillo carbocíclico, cuyo pro-  
cedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fór-  
mula (II):



10 donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son los definidos en relación con la fórmula  
(I), con una base terciaria y después convertir el producto  
en una sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
la base terciaria es piridina.

15 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
la base terciaria es trietilamina.

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-  
dicaciones 1 a 3, donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son iguales y representan  
hidrógeno, metilo o etilo.

20 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, donde  
R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son ambos metilo.

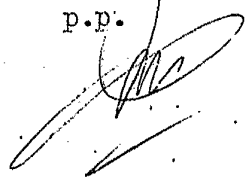
6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-  
dicaciones 1 a 3 para la preparación de compuestos de fór-  
mula (I) donde R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> unidos representan el resto de un ani-  
llo ciclopenténico o ciclohexénico.

25 7. 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 DERIVADOS DE 2-NITRO-  
INDAN-1,3-DIONA.

30

1            Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta de trece páginas  
mecanografiadas.

5            Madrid, 2 de Mayo de 1975  
             BERNARDO UNGRIA  
             P.P.



10

15

20

25

30