

COMO DIVISIONAL DE LA PATENTE DE INVENCION N^o 424.881 del 2.4.74

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES

11

21

22

NUMERO

446607

A1

FECHA DE PRESENTACION

1.4.76

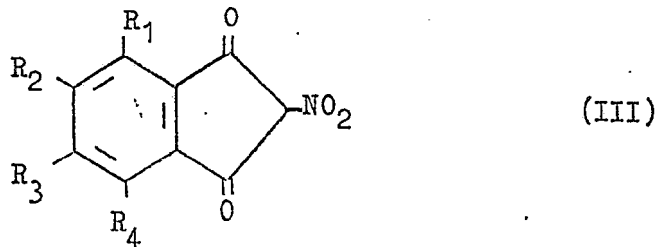
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
15882/73.	3.4.73	británica.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61H	
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)		
DEREK RICHARD BUCKLE, HARRY SMITH, BARRIE CHRISTIAN CHARLES CANTILLIO, todos ellos de nacionalidad británica.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA.		

1 En la solicitud de patente nº 409.669 se indica que
ciertos derivados de 2-nitroindan-1,3-diona poseen útil ac-
tividad biológica ya que inhiben ciertos tipos de reacciones
antígeno-anticuerpo y, por lo tanto, son valiosos en la pro-
5 filaxis y tratamiento de enfermedades asociadas con reaccio-
nes alérgicas o inmunológicas; por ejemplo, ciertos tipos de
asma y fiebre del heno y también en el tratamiento de la rini-
tis.

10 El procedimiento para la preparación de los derivados
de 2-nitroindan-1,3-diona que se describe en la patente
nº 409.669 implica la nitración de la posición 2 de la indan-
1,3-diona correspondiente, por ejemplo, con ácido nítrico
fumante a temperatura baja. Hemos encontrado que es posible
15 ciclar los ésteres de ácido 2-nitroacetilbenzoico en condi-
ciones suaves con ciertas bases para producir las 2-nitroin-
dan-1,3-dionas antes mencionadas. Las ventajas de este méto-
do residen en que se evita el uso de agentes de nitración a
base de ácido nítrico concentrado.

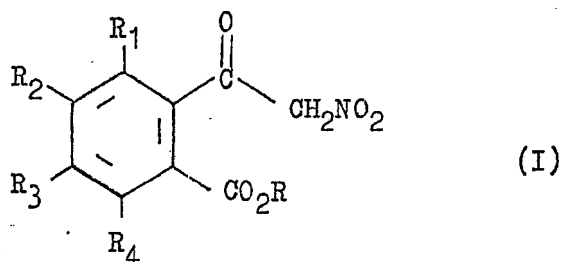
20 Por consiguiente, esta invención proporciona un procedi-
miento para la preparación de derivados de 2-nitroindan-1,3-
diona de fórmula (III):



25 donde R₁, R₂, R₃ y R₄ representan hidrógeno, alquilo infe-
rior, alcoxi inferior, fenilo, bencilo, piridilo o halógeno,
con la condición de que R₁, R₂, R₃ y R₄ no son simultáneamen-
30 te hidrógeno; o cualesquiera dos grupos adyacentes R₁, R₂,

1 R_3 y R_4 tomados juntos representan un anillo de trimetileno, tetrametileno o butadienileno, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar con una base un éster de un compuesto de fórmula (I):

5



10 donde R es alquilo inferior y R_1, R_2, R_3 y R_4 son los definidos al referirnos a la fórmula (III).

15 Son ejemplos de grupos alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno adecuados R_1, R_2, R_3 y R_4 , que pueden estar presentes en los compuestos (I), los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fluor, cloro, bromo o yodo. Preferiblemente R_1 y R_4 son ambos hidrógeno y R_2 y R_3 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi o bien R_2 y R_3 unidos representan trimetileno o tetrametileno.

20 Son ejemplos de ésteres adecuados de fórmula (I) los ésteres alquílicos inferiores sencillos; ésteres como metílico, etílico, n-propílico, sec-propílico, n-butílico, sec-butílico, terc-butílico.

25 Adecuadamente, la base es un hidruro de metal alcalino o un metal alcalino.

Preferiblemente la base es sodio o hidruro sódico.

30 Se cree que el mecanismo de ciclación implica la abstracción de un protón del grupo metilénico ácido en la ni-

1 troacetofenona por la base, seguida de ataque nucleofílico
sobre el grupo carboxilo esterificado, con eliminación de
alcohol. Por ejemplo, los ésteres alquílicos inferiores de
ácido 2-(2'-nitroacetil)-4,5-dimetilbenzoico pueden reaccio-
5 nar con hidruro sódico en un disolvente como tolueno para pro-
ducir 5,6-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona con alto rendimiento.
Análogamente, los ésteres alquílicos inferiores de ácido 2-
(2'-nitroacetil)-4,5-dietilbenzoico, pueden convertirse en
5,6-dietil-2-nitroindan-1,3-diona con alto rendimiento. Aná-
10 logamente, los ésteres alquílicos inferiores de ácido 2-(2'-
nitroacetil)-4,5-di-n-propilbenzoico pueden convertirse en la
5,6-di-n-propil-2-nitroindan-1,3-diona.

EJEMPLO 1

Ciclación de 2-metoxycarbonil- ω -nitroacetofenona a 2-nitro
15 indan-1,3-diona

(a) Una suspensión de 2,23 g (0,01 moles) de 2-metoxi-
carbonil- ω -nitroacetofenona en 30 ml de benceno seco se tra-
ta con 0,24 g (0,01 moles) de hidruro sódico y la mezcla se
calienta durante 6 horas a 100°C. Después de enfriar, se añá-
20 de agua y se separan las fases. Por acidulación de la fase
acuosa se obtienen 0,964 g de material de partida. Por evapo-
ración del filtrado acuoso se obtiene un sólido amarillo que
después de recristalizado da 2-nitroindandiona, p.f. 110-
113°C (agua, ácido clorhídrico).

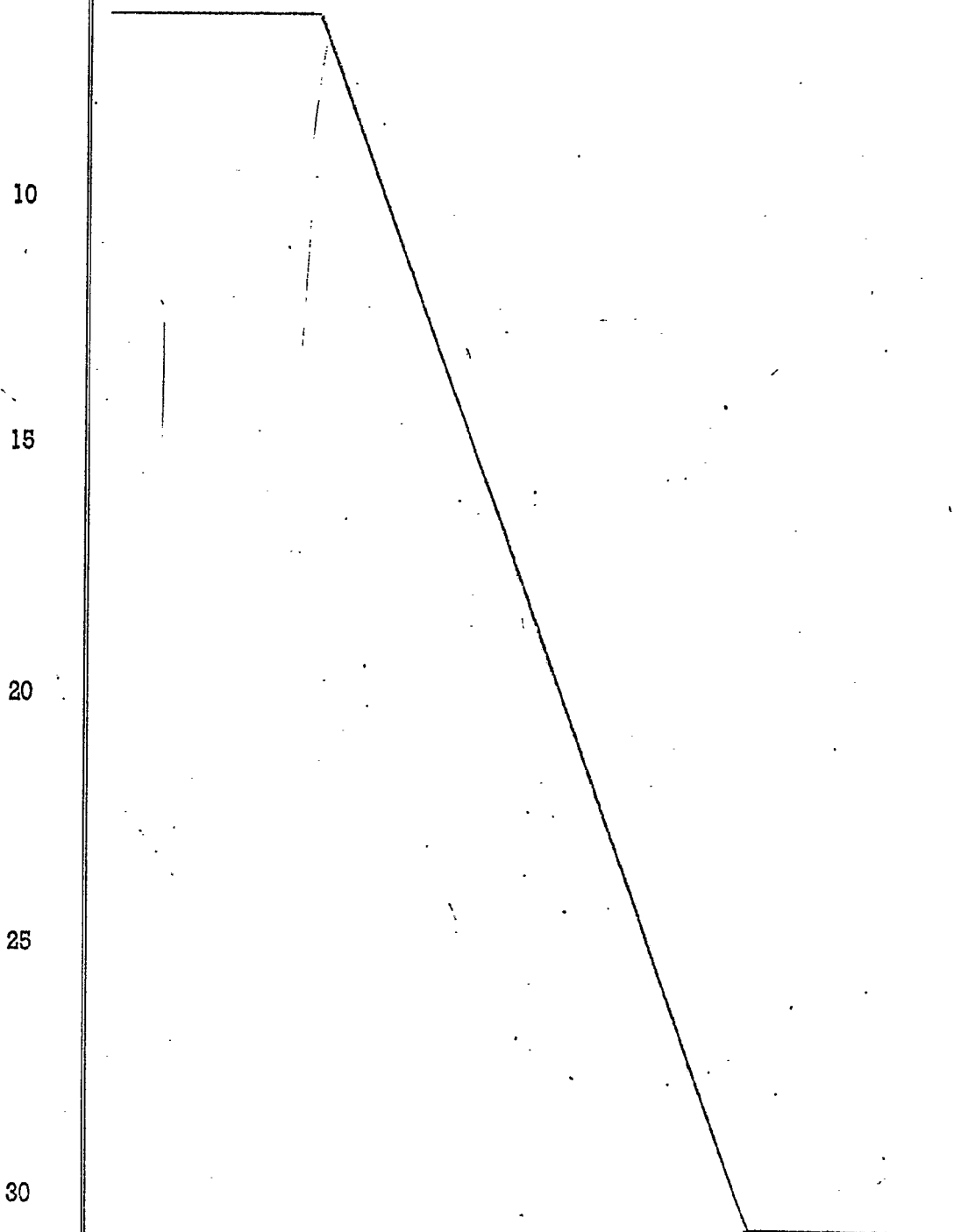
EJEMPLO 2

Ciclación de 2-metoxycarbonil-4,5-dimetil- ω -nitroacetofenona
25 a 5,6-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona

Se calienta a reflujo durante 4 horas una suspensión de
2,15 g (0,01 moles) de 2-metoxycarbonil-4,5-dimetil- ω -nitro-
30 acetofenona y 0,24 g (0,01 moles) de hidruro sódico en 30 ml

1 de tolueno seco y se trata como en el Ejemplo 14 para dar
5,6-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona, p.f. 111-113°C (agua,
ácido clorhídrico).

5 Por el método de los Ejemplos 1 y 2 también se preparan
los siguientes compuestos:



A n á l i s i s

Ej. nº.	Nombre del compuesto	p.f.	Encontrado	Fórmula molecular	Requerido
3	4-metil-2-nitroindan-1,3-diona hemihidrato	108-9°	C, 56,16; H, 3,74; N, 6,32	C ₁₀ H ₂ NO ₄ ·½H ₂ O	C, 56,07; H, 3,76; N, 6,54
4	4-etil-2-nitroindan-1,3-diona	98-100°	C, 59,98; H, 4,18; N, 6,34	C ₁₁ H ₉ NO ₄	C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39
5	5-metil-2-nitroindan-1,3-diona	115-117°	C, 58,43; H, 3,39; N, 6,86	C ₁₀ H ₂ NO ₄	C, 58,54; H, 3,44; N, 6,83
6	4,6-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona	111-112°	C, 60,12; H, 4,16; N, 6,14	C ₁₁ H ₉ NO ₄	C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39
7	4,7-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona	108-110°	C, 60,07; H, 4,20; N, 6,29	C ₁₁ H ₇ NO ₄	C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39
8	4-metoxi-2-nitroindan-1,3-diona	132-134°	C, 54,39; H, 3,22; N, 6,42	C ₁₀ H ₇ NO ₅	C, 54,31; H, 3,19; N, 6,33
9	4-etoxi-2-nitroindan-1,3-diona	95-96°	C, 48,83; H, 4,81; N, 4,97	C ₁₀ H ₉ NO ₅ ·2H ₂ O	C, 48,71; H, 4,83; N, 5,17
10	4-isopropoxi-2-nitroindan-1,3-diona	80-81°	C, 57,94; H, 4,43; N, 5,46	C ₁₂ H ₁₁ NO ₅	C, 57,83; H, 4,45; N, 5,62
11	2-nitro-4-n-propoxiindan-1,3-diona	114-115°	C, 57,57; H, 4,43; N, 5,48	C ₁₂ H ₁₁ NO ₅	C, 57,83; H, 4,45; N, 5,62
12	4-n-butoxi-2-nitroindan-1,3-diona	85°	C, 59,07; H, 5,13; N, 5,13	C ₁₃ H ₁₃ NO ₅	C, 59,31; H, 4,98; N, 5,32
13	4-isobutoxi-2-nitroindan-1,3-diona	75-77°	C, 59,31; H, 5,00; N, 5,48	C ₁₃ H ₁₃ NO ₅	C, 59,31; H, 4,98; N, 5,32
14	4-metoxi-7-metil-2-nitroindan-1,3-diona	143-146°	C, 56,61; H, 3,93; N, 5,80	C ₁₁ H ₉ NO ₅	C, 56,18; H, 3,86; N, 5,96
15	4-metoxi-6-metil-2-nitroindan-1,3-diona	156-157°	C, 56,00; H, 3,86; N, 5,90	C ₁₁ H ₉ NO ₅	C, 56,16; H, 3,86; N, 5,96
16	6-etil-4-metoxi-2-nitroindan-1,3-diona	116°	C, 57,85; H, 4,47; N, 5,77	C ₁₂ H ₁₁ NO ₅	C, 57,83; H, 4,45; N, 5,62
17	5-metoxi-6-metil-2-nitroindan-1,3-diona	110°	C, 56,59; H, 3,83; N, 6,03	C ₁₁ H ₉ NO ₅	C, 56,17; H, 3,86; N, 5,96
18	5-bromo-2-nitroindan-1,3-diona	127-129°	C, 40,03; H, 1,55; N, 5,11	C ₉ H ₄ BrNO ₄	C, 40,01; H, 1,49; N, 5,18; Br, 29,58
19	4-bromo-2-nitroindan-1,3-diona	127-128°	C, 40,16; H, 1,60; N, 5,36; Br, 28,65	C ₉ H ₄ BrNO ₄	C, 40,01; H, 1,49; N, 5,18; Br, 29,58
20	4-fluori-2-nitroindan-1,3-diona	124°	C, 47,75; H, 2,68; N, 6,18	C ₉ H ₄ FNO ₄ ·H ₂ O	C, 47,59; H, 2,66; N, 6,17

1

5

10

15

20

25

30

	Ej. nº.	Nombre del compuesto	p.f.	Encontrado	Fór
1	3	4-metil-2-nitroindan-1,3-diona hemihidrato	108-9°	C, 56,16; H, 3,74; N, 6,32	
5	4	4-etil-2-nitroindan-1,3-diona	98-100°	C, 59,98; H, 4,18; N, 6,34	
	5	5-metil-2-nitroindan-1,3-diona	115-117°	C, 58,43; H, 3,39; N, 6,86	
	6	4,6-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona	111-112°	C, 60,12; H, 4,16; N, 6,14	
10	7	4,7-dimetil-2-nitroindan-1,3-diona	108-110°	C, 60,07; H, 4,20; N, 6,29	
	8	4-metoxi-2-nitroindan-1,3-diona	132-134°	C, 54,39; H, 3,22; N, 6,42	
	9	4-etoxi-2-nitroindan-1,3-diona	95-96°	C, 48,83; H, 4,81; N, 4,97	
	10	4-isopropoxi-2-nitroindan-1,3-diona	80-81°	C, 57,94; H, 4,43; N, 5,46	
15	11	2-nitro-4-n-propoxiindan-1,3-diona	114-115°	C, 57,57; H, 4,43; N, 5,48	
	12	4-n-butoxi-2-nitroindan-1,3-diona	85°	C, 59,07; H, 5,13; N, 5,13	
	13	4-isobutoxi-2-nitroindan-1,3-diona	75-77°	C, 59,31; H, 5,00; N, 5,48	
20	14	4-metoxi-7-metil-2-nitroindan-1,3-diona	143-146°	C, 56,61; H, 3,93; N, 5,80	
	15	4-metoxi-6-metil-2-nitroindan-1,3-diona	156-157°	C, 56,00; H, 3,86; N, 5,90	
	16	6-etil-4-metoxi-2-nitroindan-1,3-diona	116°	C, 57,85; H, 4,47; N, 5,77	
25	17	5-metoxi-6-metil-2-nitroindan-1,3-diona	110°	C, 56,59; H, 3,83; N, 6,03	
	18	5-bromo-2-nitroindan-1,3-diona	127-129°	C, 40,03; H, 1,55; N, 5,11	
	19	4-bromo-2-nitroindan-1,3-diona	127-128°	C, 40,16; H, 1,60; N, 5,36; Br, 28,65	
30	20	4-fluor-2-nitroindan-1,3-diona	124°	C, 47,75; H, 2,68; N, 6,18	

A n á l i s i s

p.f.	Encontrado	Fórmula molecular	Requerido
108-9°	C, 56,16; H, 3,74; N, 6,32	$C_{10}H_2NO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C, 56,07; H, 3,76; N, 6,54
98-100°	C, 59,98; H, 4,18; N, 6,34	$C_{11}H_9NO_4$	C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39
115-117°	C, 58,43; H, 3,39; N, 6,86	$C_{10}H_2NO_4$	C, 58,54; H, 3,44; N, 6,83
111-112°	C, 60,12; H, 4,16; N, 6,14	$C_{11}H_9NO_4$	C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39
108-110°	C, 60,07; H, 4,20; N, 6,29	$C_{11}H_7NO_4$	C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39
132-134°	C, 54,39; H, 3,22; N, 6,42	$C_{10}H_7NO_5$	C, 54,31; H, 3,19; N, 6,33
95-96°	C, 48,83; H, 4,81; N, 4,97	$C_{10}H_9NO_5 \cdot 2H_2O$	C, 48,71; H, 4,83; N, 5,17
80-81°	C, 57,94; H, 4,43; N, 5,46	$C_{12}H_{11}NO_5$	C, 57,83; H, 4,45; N, 5,62
114-115°	C, 57,57; H, 4,43; N, 5,48	$C_{12}H_{11}NO_5$	C, 57,83; H, 4,45; N, 5,62
85°	C, 59,07; H, 5,13; N, 5,13	$C_{13}H_{13}NO_5$	C, 59,31; H, 4,98; N, 5,32
75-77°	C, 59,31; H, 5,00; N, 5,48	$C_{13}H_{13}NO_5$	C, 59,31; H, 4,98; N, 5,32
143-146°	C, 56,61; H, 3,93; N, 5,80	$C_{11}H_9NO_5$	C, 56,18; H, 3,86; N, 5,96
156-157°	C, 56,00; H, 3,86; N, 5,90	$C_{11}H_9NO_5$	C, 56,16; H, 3,86; N, 5,96
116°	C, 57,85; H, 4,47; N, 5,77	$C_{12}H_{11}NO_5$	C, 57,83; H, 4,45; N, 5,62
110°	C, 56,59; H, 3,83; N, 6,03	$C_{11}H_9NO_5$	C, 56,17; H, 3,86; N, 5,96
127-129°	C, 40,03; H, 1,55; N, 5,11	$C_9H_4BrNO_4$	C, 40,01; H, 1,49; N, 5,18; Br, 29,58
127-128°	C, 40,16; H, 1,60; N, 5,36; Br, 28,65	$C_9H_4BrNO_4$	C, 40,01; H, 1,49; N, 5,18; Br, 29,58
124°	C, 47,75; H, 2,68; N, 6,18	$C_9H_4FNO_4 \cdot H_2O$	C, 47,59; H, 2,66; N, 6,17

A n á l i s i s

Ej. no.	Nombre del compuesto	p.f.	Encontrado	Fórmula molecular	Requerido
21	2-nitro-4,5,6,7-tetracloroindan-1,3-diona trihidrato	184-185°	C, 27,89; H, 1,40; N, 3,41	C ₉ HCl ₄ NO ₄ ·3H ₂ O	C, 28,22; H, 1,84; N, 3,66
22	2-nitro-benzo-5,6-indan-1,3-diona	163-164°	C, 64,89; H, 3,06; N, 5,03	C ₁₃ H ₇ NO ₄	C, 64,74; H, 2,93; N, 5,81
23	2-nitro-benzo-6,7-indan-1,3-diona	134-5,5°	C, 64,76; H, 2,91; N, 5,59	C ₁₃ H ₇ NO ₄	C, 64,74; H, 2,93; N, 5,81
24	4,5-tetrametilen-2-nitro-1,3-diona	108-109°	C, 63,67; H, 4,48; N, 5,43	C ₁₃ H ₁₁ NO ₄	C, 63,67; H, 4,52; N, 5,71
25	4,5-trimetilen-2-nitro-1,3-diona	128-130°	C, 59,96; H, 3,96; N, 4,89	C ₁₂ H ₉ NO ₄ ·½H ₂ O	C, 60,80; H, 4,20; N, 5,83
26	2-nitro-4-fenilindan-1,3-diona	119°	C, 67,04; H, 3,37; N, 4,96	C ₁₅ H ₉ NO ₄	C, 67,42; H, 3,39; N, 5,24
27	2-nitro-5-fenil-1,3-diona	119°	C, 65,54; H, 3,39; N, 4,93	C ₁₅ H ₉ NO ₄ ·½H ₂ O	C, 65,21; H, 3,65; N, 5,07

1

5

10

15

20

25

30

	Ej. nº.	Nombre del compuesto	p.f.	Encontrado	F
1	21	2-nitro-4,5,6,7-tetracloro-indan-1,3-diona trihidrato	184-185°	C, 27,89; H, 1,40; N, 3,41	C ₉ HCl ₄ N
5	22	2-nitro-benzo-5,6-indan-,13-diona	163-164°	C, 64,89; H, 3,06; N, 5,03	C ₁₃ H ₇ N
	23	2-nitro-benzo-6,7-indan-1,3-diona	134-5,5°	C, 64,76; H, 2,91; N, 5,59	C ₁₃ H ₇ N
	24	4,5-tetrametilen-2-nitro-1,3-diona	108-109°	C, 63,67; H, 4,48; N, 5,43	C ₁₃ H ₁₁ N
10	25	4,5-trimetilen-2-nitro-1,3-diona	128-130°	C, 59,96; H, 3,96; N, 4,89	C ₁₂ H ₉ N
	26	2-nitro-4-fenilindan-1,3-diona	119°	C, 67,04; H, 3,37; N, 4,96	C ₁₅ H ₁₁ N
	27	2-nitro-5-fenil-1,3-diona	119°	C, 65,54; H, 3,39; N, 4,93	C ₁₅ H ₁₁ N
15					
20					
25					
30					

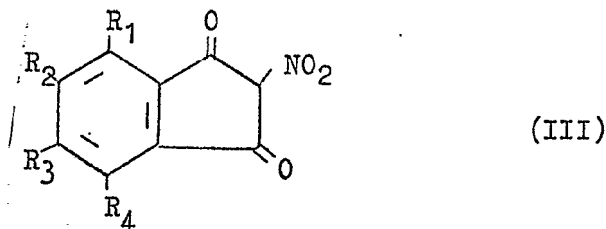
A n á l i s i s

	p.f.	Encontrado	Fórmula molecular	Requerido
o-	184-185°	C, 27,89; H, 1,40; N, 3,41	$C_9HCl_2NO_4 \cdot 3H_2O$	C, 28,22; H, 1,84; N, 3,66
13-	163-164°	C, 64,89; H, 3,06; N, 5,03	$C_{13}H_7NO_4$	C, 64,74; H, 2,93; N, 5,81
,3-	134-5,5°	C, 64,76; H, 2,91; N, 5,59	$C_{13}H_7NO_4$	C, 64,74; H, 2,93; N, 5,81
.	108-109°	C, 63,67; H, 4,48; N, 5,43	$C_{13}H_{11}NO_4$	C, 63,67; H, 4,52; N, 5,71
,3-	128-130°	C, 59,96; H, 3,96; N, 4,89	$C_{12}H_9NO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C, 60,80; H, 4,20; N, 5,83
-	119°	C, 67,04; H, 3,37; N, 4,96	$C_{15}H_9NO_4$	C, 67,42; H, 3,39; N, 5,24
a	119°	C, 65,54; H, 3,39; N, 4,93	$C_{15}H_9NO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C, 65,21; H, 3,65; N, 5,07

1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de derivados
de 2-nitroindan-1,3-diona de fórmula (III):

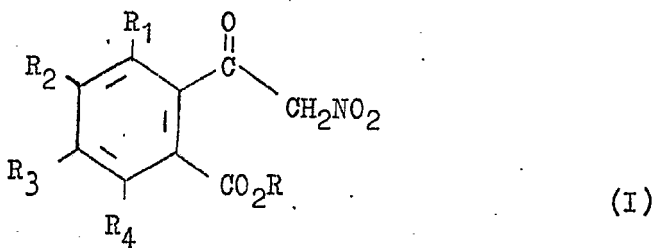


10

donde R₁, R₂, R₃ y R₄ representan hidrógeno, alquilo infe-
rior, alcoxi inferior, fenilo, bencilo, piridilo o halógeno,
con la condición de que R₁, R₂, R₃ y R₄ no son simultáneamen-
te hidrógeno; o cualesquiera dos grupos R₁, R₂, R₃ y R₄ ad-
yacentes, tomados juntos, representan un anillo de trimetile-
no, tetrametileno o butadienileno, cuyo procedimiento consis-
te en hacer reaccionar con una base un éster de fórmula (I)

15

20



25

donde R es alquilo inferior y R₁, R₂, R₃ y R₄ son los defi-
nidos al referirnos a la fórmula (III).

30 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
R₁, R₂, R₃ y R₄ son hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo,
n-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, fluor, cloro,
bromo o yodo.



1 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
 R_1 y R_4 son ambos hidrógeno y R_2 y R_3 son hidrógeno, metilo,
etilo, n-propilo, n-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi o n-
butoxi.

5 4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindica-
ciones 1 a 3, donde R es metilo, etilo, n-propilo o n-butilo.

 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-
caciones 1 a 4, donde la base es sodio o hidruro sódico.

10 6. 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-NITROIN-
DAN-1,3-DIONA ".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente Memoria Descriptiva que consta de nueve páginas meca-
nografiadas.

Madrid, 1 de Abril 1976

BERNARDO UNGRIA

p.p.



20

25

30