

(11) *Número de Publicação:* **PT 89871 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D237/32 A

C07D237/34 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) *Data de depósito:* 1989.02.28

(30) *Prioridade:* 1988.02.29 US 161540

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.10.04

(45) *Data e BPI da concessão:*
10/93 1993.10.08

(73) *Titular(es):*

PFIZER INC.

235 EAST 42ND STREET NEW YORK, N.Y. 10017
US

(72) *Inventor(es):*

TERRY GENE SINAY

US

ROBERT JOHN SYSKO

US

(74) *Mandatário(s):*

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA

RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

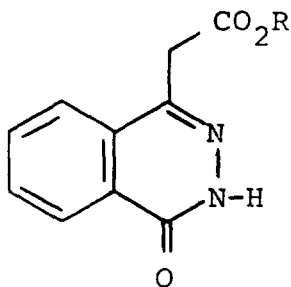
(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÉSTER DO ÁCIDO FTALAZINOACÉTICO E DE UM NOVO INTERMEDIÁRIO

(57) *Resumo:*

Descrição referente à patente de invenção de PFIZER INC., norte-americana, industrial, estabelecida em 235 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017 Estados Unidos da América, (inventores: Terry Gene Sinay, Jr. e Robert John Sysko, residentes nos E.U. A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÉSTER DO ÁCIDO FTALAZINOACÉTICO E DE UM NOVO INTERMEDIÁRIO".

DESCRIÇÃO

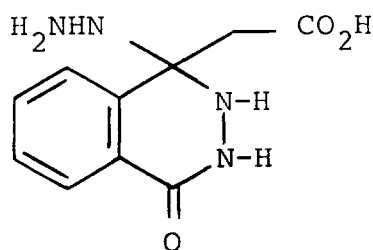
A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de derivados do éster do ácido ftalazinoacético com a fórmula



(IV)

na qual R é alquilo (C_1-C_4).

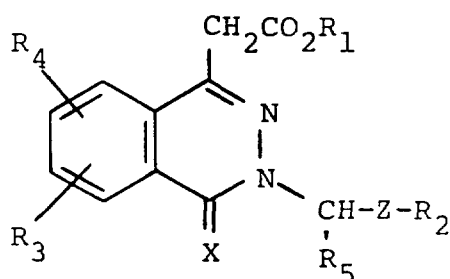
A invenção refere-se também ao novo composto ácido 1-hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalazinoacético com a fórmula



(I)

que é um intermediário formado no processo desta invenção e que é útil para a preparação dos derivados de éster do ácido ftalazinoacético com a fórmula IV. Os compostos com a fórmula IV são úteis para a preparação de certos ácidos oxoftalazinil acéticos heterocíclicos e dos seus ésteres.

Certos ácidos oxoftalazinil-acéticos heterocíclicos e ésteres com a fórmula geral



(V)

na qual X é oxigênio ou enxofre, Z é uma ligação covalente, O, S, NH ou CH₂, R₁ é hidroxil, ou um grupo pro-medicação R₂ é um grupo heterocíclico, R₃ e R₄ são hidrogênio ou o mesmo ou diferente substituinte, e R₅ é hidrogênio ou metilo, assim como certos seus sais farmacologicamente aceitáveis e a sua utilidade como inibidores da aldose reductase, são descritos no pedido pendente de patente U.S. Série Nº. 916 127, apresentado em 7 de Outubro de 1986 que é um pedido divisional da Série Nº. 796 039, apresentada em 7 de Novembro de 1985, actualmente abandonada, da requerente e, inter alia, no correspondente Pedido de Patente Europeia publicado Nº. 222 576, publicado em 20 de Maio de 1987, da requerente. Os seus ensinamentos são incorporados aqui por referência. Esse pedido de patente também se refere a um processo para a preparação de certos ésteres de ácido ftalazinoacético que compreende fazerem-se reagir certos anidridos ftálicos com (carbetoximetileno)trifenilfosforano ou (carbometoximetileno)tri

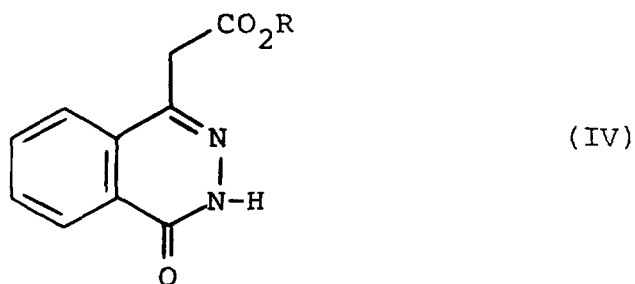
fenilfosforano na reacção de Wittig e depois fazerem-se reagir os derivados resultantes de éster de ácido acético com hidrazina, preferivelmente num solvente aquoso de 40º C a 120º C.

É referido por Schroeder, H.E., et al., J. Amer. Chem. Soc., 78, 446 (1956) um processo para a preparação do ácido (Z)-3-oxo-1(3H)-isobenzofuranilidenoacético a partir de anidrido ftálico fazendo reagir anidrido ftálico com acetato de potássio e anidrido acético.

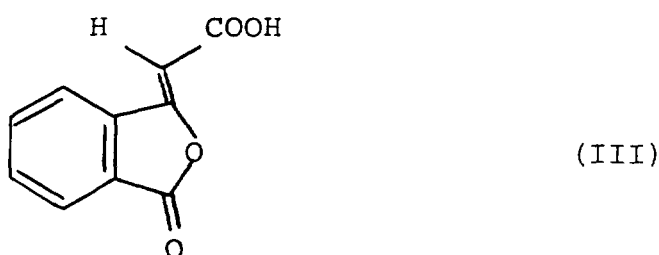
É referido por Vaughan, W.R. e Baird, JR., S.L., J. Amer. Chem. Soc., 68, 1314 (1946) um processo para a preparação de certas ftalazonas por reacção do ácido orto-ftaldeídico ou ácido ftalônico com hidrazina.

Foldeak, S., et al., Chemical Abstracts 72:100626p (1970), Khim.-Farm. Zh, 3(12), 5 (1969), refere, inter alia, um processo para a preparação do ácido 4 (3H)-ftalazono-1-acético por aquecimento do ácido (Z)-3-oxo-1(3H)-isobenzofuranilidenoacético durante duas horas com $N_2H_4 \cdot H_2SO_4$ em $KHCO_3$ aquoso.

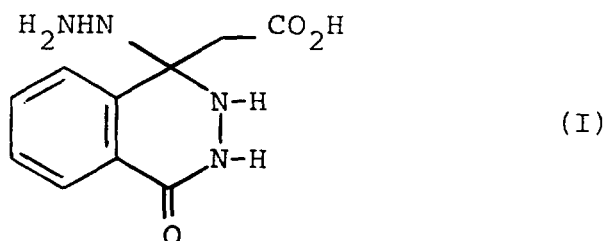
A presente invenção refere-se a um processo para a produção de derivados do éster de ácido ftalazinoacético com a fórmula



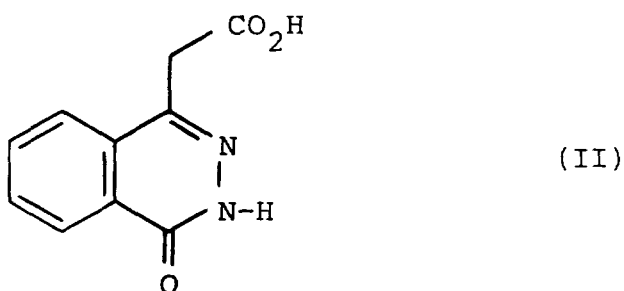
na qual R é alquilo (C_1-C_4) que compreende fazer-se reagir o ácido (Z)-3-oxo-1(3H)-isobenzofuranilidenoacético com a fórmula



com hidrazina na presença de um solvente para se obter uma mistura compreendendo o novo intermediário ácido 1-hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalazinoacético com a fórmula



e o ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético com a fórmula



fazer-se reagir a mistura assim obtida com ácido na presença de um solvente para converter o ácido 1-hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalazinoacético no ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético; e fazer-se reagir o ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético com ácido na presença de um álcool com a fórmula ROH, em que R é como acima definido, para se obterem compostos com a fórmula IV.

A invenção também se refere a um processo para a preparação do novo intermediário com a fórmula I que compreende fazer-se reagir o ácido (Z)-3-oxo-1(3H)-isobenzofuranilidenoacético com a fórmula III com hidrazina na presença de um solvente.

Além disso, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação do ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético com a fórmula (II) que compreende (a) fazer-se reagir o ácido (Z)-3-oxo-1(3H)-isobenzofuranilidenoacético com a fórmula III com hidrazina na presença de um solvente ou (b) fazer-se reagir a mistura de compostos com as fórmulas I e II com ácido.

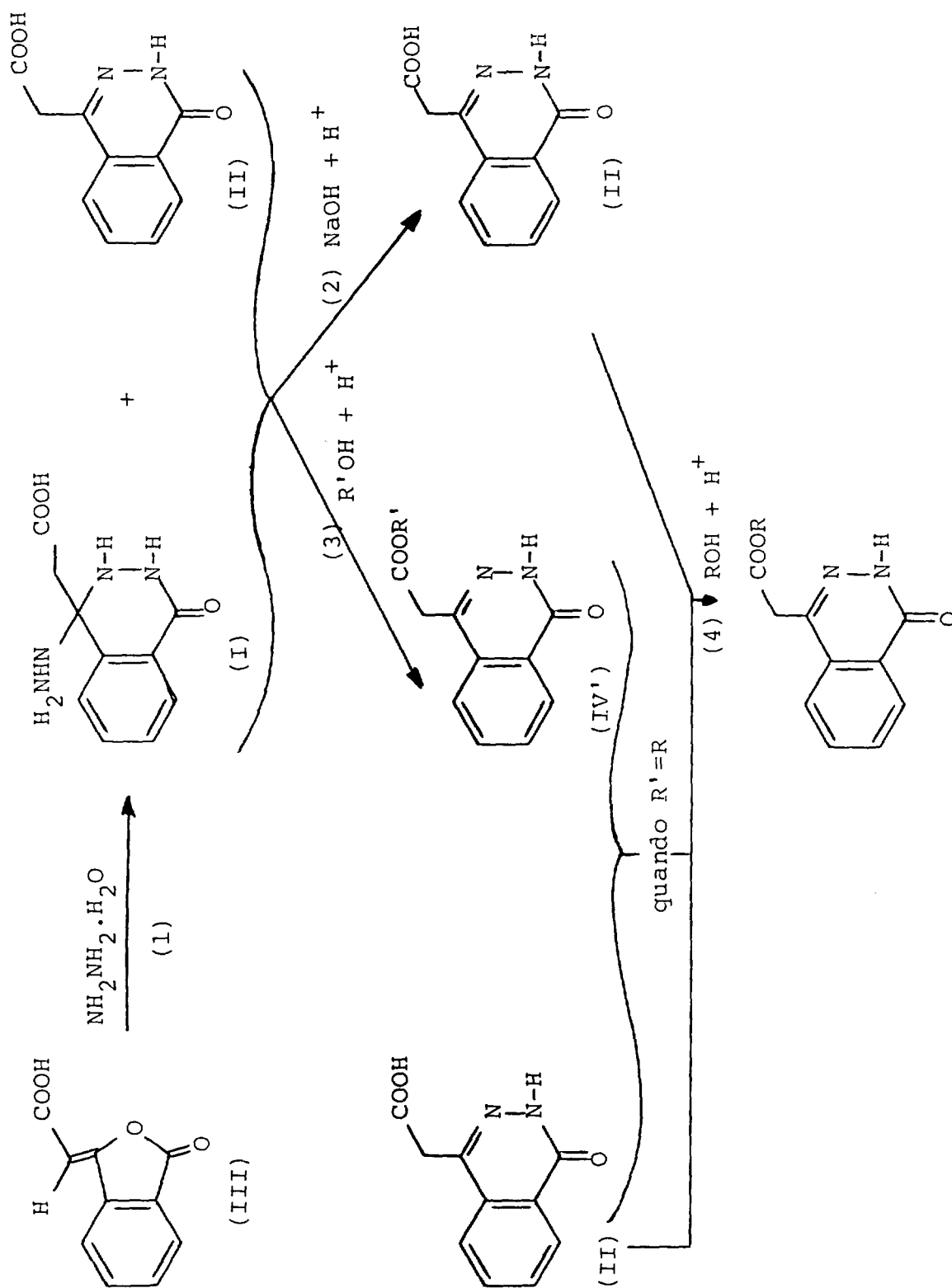
Os ésteres do ácido ftalizinoacético assim obtidos pelo processo desta invenção são úteis como intermediários na preparação de certos ácidos oxoftalizinil acéticos heterocíclicos e ésteres como alguns de fórmula V, de cima.

O processo global da presente invenção é constituído por vários processos apresentados como fases de reacção (1-4) no Esquema Reaccional A a seguir apresentado. O composto de partida (III) é preparado a partir de anidrido ftálico, anidrido acético e acetato de potássio de acordo com a reacção descrita por Schroeder, et al., J. Amer. Chem. Soc., 78, 446 (1956). Na fase de reacção 1, faz-se reagir o ácido (Z)-3-oxo-1 (3H)-isobenzofuranilidenoacético com fórmula (III) na forma de uma suspensão com hidrazina na presença de um solvente. Os solventes adequados são aqueles em que os reagentes são pelo menos parcialmente solúveis. O solvente utilizado é, de preferência, um álcool de alquilo inferior sendo o álcool mais preferido o etanol. Contudo, deve entender-se que se podem utilizar outros solventes adequados inertes na reacção bem conhecidos dos especialistas. Prefere-se também na reacção utilizar dois (2) equivalentes molares de hidrazina. A temperatura desta reacção aumenta devido a uma reacção exotérmica. Assim, para reduzir a formação de hidrazida de pirazolona indesejável, prefere-se controlar a temperatura a menos de cerca de 40° C. Ainda mais preferivelmente, a temperatura da reacção é controlada de entre cerca de 20° C a cerca de 30° C sendo uma gama ainda mais preferida de temperaturas cerca de 25° C a cerca de 30° C. A fase de reacção 1 resulta na produção de uma mistura do ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalizinoacético com a fórmula II e o novo composto 1-hidrazino-1, 2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalizinoacético com a fórmula I, mistura que pode ser recuperada por filtração, lavagem e secagem, sempre por processos convencionais bem conhecidos dos especialistas, para se obter a mistura sólida.

Embora em certas condições de isolamento se perca a hidrazina do composto com a fórmula I para gerar o composto com a fórmula II, o novo composto 1-hidrazino-1, 2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalizinoacético (I) é contudo útil na preparação do éster desejado com a fórmula IV, de cima dado que

o isolamento desse composto do ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalizino acético (II) da mistura não é necessário ou preferido para a utilização do composto com a fórmula I e/ou para o novo processo desta invenção. De acordo com as condições aqui descritas, quando se faz reagir o ácido (Z)-3-oxo-1(3H)-isobenzofuranilidenoacético III com hidrazina, recuperam-se misturas contendo >80% de I e <20% de II com base num ensaio de RNM de alto rendimento.

ESQUEMA REACCIONAL



Depois dos compostos com as fórmulas I e II terem sido obtidos de acordo com a fase de reacção 1, o esquema para o processo desta invenção divide-se em duas vias alternativas que se apresentam no Esquema Reaccional A como fases 2 e 4 ou fases 3 e 4.

De acordo com a via que engloba as fases 2 e 4, a mistura do ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalizinocético (II) e ácido 1-hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalizinocético (I) é dissolvida em água ou NaOH aquoso, aquecida a cerca de 40° C, arrefecida para a temperatura ambiente e acidificada, preferivelmente com ácido clorídrico, para converter o aducto de hidrazina em ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalizinocético (II). Após granulação, que começa após a adição do ácido, o produto é recolhido como sólido por técnicas convencionais como por exemplo filtração e é em seguida lavado e seco. O ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalizinocético (II) resultante é em seguida feito reagir com ácido na presença do solvente ROH em que R é alquilo C₁-C₄ para se obter o éster com a fórmula IV. O ácido utilizado é de preferência, o ácido clorídrico anidro. Ainda mais preferivelmente, a mistura reaccional é aquecida à temperatura de refluxo do solvente alcoólico e utilizam-se cerca de 1,0 equivalentes molares de ácido clorídrico anidro. Ainda mais preferivelmente, o solvente é metanol ou etanol. Tal como utilizado ao longo desta descrição e reivindicações anexas, o termo etanol inclui etanol absoluto bem como outros etanóis comercialmente disponíveis como etanol 2B.

Alternativamente ou preferivelmente, a mistura do ácido 1-hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalizinocético (I) e ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalizinocético (II) é feita reagir com ácido na presença de um solvente R'OH em que R' é alquilo C₁-C₄. Esta reacção, que é apresentada como fase 3 no Esquema Reaccional A, resulta na formação de uma mistura do ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalizinocético (II) e do éster com a fórmula IV'.

Dado que se forma algum éster com a fórmula IV' como resultado desta reacção, é preferível escolher um solvente adequado tal que se forme o éster pretendido com a

fórmula IV. Assim, é preferível utilizar um solvente R'OH para esta reacção em que R' corresponde ao valor para R no éster final com a fórmula IV. Deste modo, não serão necessárias fases adicionais para a purificação do ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalizinoacético (II) do éster com a fórmula IV'. Também é preferível utilizar o ácido clorídrico anidro no processo da fase 3. Ainda mais preferível é utilizar cerca de 0,1 equivalentes molares de ácido clorídrico anidro e aquecer a mistura reaccional à temperatura de refluxo do solvente. Ainda mais preferível é utilizar metanol ou etanol como solvente. Se R' for igual a R, então a mistura dos compostos II e IV' obtida como resultado da fase reaccional 3 não necessita de ser isolada mas, pelo contrário, faz-se reagir com mais ácido no mesmo solvente. Aqui, também, é preferível utilizar ácido clorídrico anidro. E, ainda mais preferivelmente, adiciona-se cerca de 1,0 equivalentes molares de ácido clorídrico anidro adicional e aquece-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo do solvente. O éster é em seguida removido por técnicas convencionais como por exemplo filtração, e em seguida lavagem e secagem. Se necessário ou desejado, o sólido resultante pode ser ainda purificado por técnicas convencionais. Por exemplo, o produto sólido pode ser ressuspenso em água, recuperado por filtração com extracções com clorofórmio do filtrado aquoso e extracções combinadas com o bolo do filtro em clorofórmio. A solução de clorofórmio pode ser então submetida a tratamento de Darco, destilada a cerca de 60° C a 64° C com adições parciais de hexano para se obter uma suspensão. A suspensão é em seguida arrefecida a cerca de 25° C e deixada granular. Os sólidos são recuperados por técnicas convencionais como filtração, e depois lavagem e secagem para se obter o éster como sólido.

Se R' não for igual a R, os compostos II e IV' devem ser separados de acordo com processos bem conhecidos dos especialistas. Assim, o ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalizinoacético (II) isolado é feito reagir com ácido na presença de um solvente ROH como acima descrito para se obter o éster correspondente IV.

Os seguintes exemplos servem para ilustrar a invenção e não são apresentados para limitarem o âmbio.

to desta invenção às realizações práticas assim exemplificadas. Os espectros de ressonância nuclear magnética (RNM) são medidos para soluções em sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO-d₆) e as posições dos picos são expressas em partes por milhão (ppm) a juante de tetrametilsilano. As formas dos picos são designadas da forma seguinte: s, singleto; t, triplete; q, quarteto; m, multipeto.

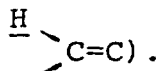
PREPARAÇÃO A

Ácido (Z)-3-oxo-1(3H)-isobenzofuranilidenoacético

A 402 ml (4,26 moles) de anidrido acético foram adicionados 150,0 g (1,01 moles) de anidrido ftálico e 124 g (1,26 moles) de acetato de potássio num frasco de 3 bocas de dois litros. A suspensão resultante foi aquecida a 130-135° C durante 1 hora e 20 minutos e em seguida foi arrefecida para 75-80° C e foram adicionados 1500 ml de tolueno. Deixou-se a suspensão arrefecer para 30° C e granulou-se durante 1 hora. Recuperaram-se os sólidos por filtração, lavaram-se com 300 ml de cloreto de metileno e secaram-se ao ar. Os sólidos secos foram ressuspensos em 1500 ml de água a 20-25° C, deixaram-se granular durante 1 hora e secaram-se em estufa a 50° C durante a noite em corrente de ar para se obter um rendimento de 52% (100,0 g) do composto do título:

pf 245-250° C;

RNM (DMSO-d₆, 60MHz): δ 7.68-8.5 (m, 4, AR-H); 6.33 (s, 1,



EXEMPLO 1

Ácido 3,4-Dihidro-4-oxo-ftalazinoacético e ácido 4-Hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalazinoacético

A. (i) A 250 ml de etanol (2B) num frasco de fundo redondo de 500 ml foram adicionados 25 g (132 mmoles) de ácido (Z)-3-oxo-1(3H)-isobenzofuranilidenoacético. à suspensão resultante foram adicionados 11,8 ml de uma solução a 54% de hidrazina (132 mmo-

les) em etanol (2B) a 25° C num período de 10 minutos. Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos e retirou-se uma amostra para cromatografia de camada fina (TLC) utilizando um sistema de clorofórmio/metanol/ácido acético 4:1:2 que revelou que tinham sido preparados dois produtos. Filtrou-se a suspensão reaccional lavou-se com 50 ml de etanol (2B) e secou-se numa estufa de vazio a 40° C em corrente de azoto para se obterem 25,2 gramas de uma mistura sólida. A cromatografia de camada fina utilizando uma mistura de clorofórmio/metanol/ácido acético 4:1:0,1 revelou que esta mistura sólida consistia em dois compostos bastante polares. O composto mais polar foi identificado como ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético por comparação com uma amostra autêntica preparada por saponificação do derivado do éster etílico. O composto menos polar da mistura foi caracterizado pelas seguintes experiências:

A. (ii) A 50 ml de cloreto de metileno num frasco de fundo redondo de 3 bocas de 125 ml equipado com um agitador mecânico, termômetro e condensador de refluxo foram adicionados 10 g da mistura sólida obtida em A. (i), de trás. Aqueceu-se o frasco ao refluxo (cerca de 40° C) e refluxou-se durante 1 hora, arrefeceu-se para a temperatura ambiente e filtrou-se rapidamente o conteúdo num funil de Buchner. Lavaram-se os sólidos duas vezes com 25 ml de cloreto de metileno por lavagem e secam-se numa estufa de vazio a cerca de 40° C numa corrente de azoto para se obterem 9 g (90% de rendimento) da mistura sólida virtualmente inalterada.

A. (iii) A 42,5 ml de cloreto de metileno contidos num frasco de fundo redondo de 3 bocas de 150 ml equipado com um agitador mecânico, termômetro e condensador de refluxo foram adicionados 8,5 g da mistura sólida obtida em A. (ii), de trás. Aqueceu-se o frasco sob refluxo (cerca de 40° C) e refluxou-se durante 1 hora e em seguida deixou-se arrefecer lentamente para a temperatura ambiente. Deixou-se o conteúdo a granular durante 1 hora, e em seguida filtrou-se num funil de Buchner, lavou-se duas vezes com 21,25 ml de cloreto de metileno por lavagem e secou-se numa estufa de vazio a cerca de 40° C com uma corrente de azoto para se obterem 8,06 g (94,8% de recuperação) de um sólido escuro. O ensaio de TLC utilizando uma mistura de clorofórmio/metanol/ácido

acético 4:1:0,1 revelou de novo que este sólido era uma mistura de dois compostos com o mesmo composto menos polar acima descrito como constituinte principal. Quando se obteve o resultado do ensaio de RNM de 300 MHz para a mistura em DMSO-d₆, para além do singlete correspondente aos prótons de metileno do ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético a δ 3,64, observaram-se dois prótons não-equivalentes de metileno a δ 2,74 e δ 2,27, indicando que eles estavam ligados a um átomo de carbono assimétrico bem como a uma função ácido. De acordo com a análise de combustão a mistura sólida continha 23,7% de azoto, demonstrando que tinha sido incorporada uma segunda molécula de hidrazina. A estrutura do novo composto, ácido 1-hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalazinoacético (I), foi determinada a partir destes dados analíticos.

EXEMPLO 2

Ácido 3,4-Dihidro-4-oxo-ftalazinoacético e ácido 1-Hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalazinoacético

A 500 ml de etanol (2B) num frasco de 3 bocas de 1 litro foram adicionados 50,0 g (263 mmoles) de ácido (Z)-3-oxo-1(3H)-isobenzofuranilidenoacético. Em seguida, adicionaram-se ao frasco num período de 10-15 minutos 31 ml (526 mmoles, 2 eq) de hidrazina a 54,4% em etanol (2B) após o que a temperatura da reacção subiu para 41º C devido a uma reacção exotérmica. Agitou-se a suspensão durante 1,5 horas a 25-30º C, filtrou-se, lavou-se com 100 ml de etanol (2B) e secou-se em estufa durante a noite a 40º C com vazio e corrente de azoto para se obterem 57,79 g de uma mistura dos compostos do título.

EXEMPLO 3

Ácido 3,4-Dihidro-4-oxo-ftalazinoacético e Ácido 1-Hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalazinoacético

A 500 ml de etanol (2B) num frasco de 3 bocas de 1 litro foram adicionados 50,0 g (263 mmoles) do ácido (Z)-3-oxo-1(3H)-isobenzofuranilidenoacético. Em seguida

adicionaram-se lentamente durante 10 minutos 23 ml de uma solução a 54% de hidrazina (395 mmoles) em etanol (2B). A temperatura da reacção subiu para 42º C devido a uma reacção exotérmica e deixou-se arrefecer para a temperatura ambiente e agitou-se durante 1,5 horas. Recuperaram-se os sólidos resultantes por filtração, lavaram-se com 100 ml de etanol (2B) e secaram-se durante a noite numa estufa de vazio a 40º C com corrente de azoto para se obterem 47,14 g de uma mistura do composto do título na forma de um sólido.

EXEMPLO 4

Ácido 3,4-Dihidro-4-oxo-ftalazinoacético

Ajustou-se o valor do pH de uma solução aquosa compreendendo 4,50 g da mistura do ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético e do ácido 4-hidrazino-3,4-dihidroftalazinoacético preparada como descrito no Exemplo 1, Parte A. (i) do valor de pH 6,0 para 1,5 com solução aquosa de HCl 12N. A cristalização deu-se num período de alguns minutos e a suspensão resultante foi granulada durante 1 hora à temperatura ambiente. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se com água, e secou-se para se obterem 1,01 g do composto II puro:

pf 179-181º C;

Anal. Calc. para $C_{10}H_8N_2O_3$:

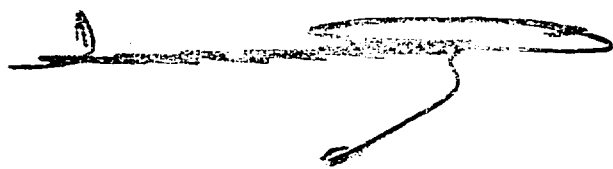
C, 58.82; H, 3.95; N, 13.72.

Determinada C, 59.23; H, 3.92; N, 13.56.

EXEMPLO 5

Ácido 3,4-Dihidro-4-oxo-ftalazinoacético

A 12 ml de água e 6 ml de NaOH a 12,5% num frasco de Erlenmeyer equipado com agitador magnético e aquecedor foram adicionados 0,3 g de uma mistura do ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinacético e ácido 1-hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalazinoacético obtido no Exemplo 1, Parte A. (i). Filtrou-se a solução, aqueceu-se a 40º C, arrefeceu-se para a tem



peratura ambiente e em seguida acidificou-se com 20 ml de HCl 3N após o que se começaram a formar sólidos. Passadas 0,5 horas de granulação, filtraram-se os sólidos para um funil de Buchner, lavaram-se duas vezes com água e secaram-se numa estufa de vazio a 40° C com uma corrente de azoto. Armazenaram-se durante a noite as águas mães da reacção de cima, após o que se formaram cristais brancos finos. Recolheram-se os cristais por filtração e lavaram-se com água. A cromatografia de camada fina revelou que o primeiro produto obtido era principalmente o ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético com um traço do aducto de hidrazina correspondente com a fórmula (I), enquanto os cristais isolados como segundo produto eram apenas o ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético.

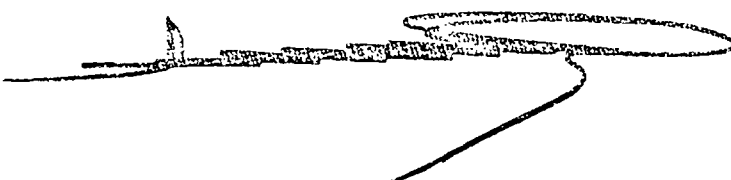
EXEMPLO 6

Ácido 3,4-Dihidro-4-oxo-ftalazinoacético

Num frasco de fundo redondo de 3 bocas de 500 ml com atmosfera de azoto e equipado com agitador mecânico, termómetro, termovigia e manta de aquecimento foram colocados 250 ml de etanol (2B) e 25 g (0,106 moles) de uma mistura de ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético e ácido 1-hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalazinoacético. Em seguida, fizeram-se borbulhar 1,929 g (0,053 moles, 0,5 eq) de HCl em 50 ml de etanol (2B) e essa solução foi adicionada ao frasco. O frasco foi aquecido a 60° C e deixou-se prosseguir a reacção durante cerca de 22 horas após o que se removeu uma amostra e se analisou por cromatografia de camada fina (TLC) (clorofórmio/metanol/ácido acético 12:3:1), 254 nm. A análise de TLC revelou que não existia ácido 1-hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalazinoacético remanescente presente mas, principalmente o ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético com algum do seu éster de etilo também presente.

EXEMPLO 7

Ácido 3,4-Dihidro-4-oxo-ftalazinoacético, Éster Etílico



Num frasco de fundo redondo de 3 bocas de 500 ml com atmosfera de azoto e equipado com agitador mecânico, termômetro, termovigia e manta de aquecimento foram colocados 250 ml de etanol (2B) e 25 g (0,106 moles) de uma mistura de ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético e ácido 1-hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalazinacético. Em seguida, fizeram-se borbulhar 0,386 g (0,0106 moles, 0,1 eq) de HCl em 50 ml de etanol (2B) e adicionou-se esta solução ao frasco. Aqueceu-se a mistura reaccional sob refluxo (78° C) durante cerca de 3 horas e em seguida arrefeceu-se para 39° C. A análise de TLC (clorofórmio/metanol/ácido acético 12:3:1) de uma amostra da mistura reaccional após 3 horas revelou que não existia, detectável por TLC, o ácido 1-hidrazino-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxo-ftalazinoacético mas, principalmente o ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético com algum do seu éster de etilo também presente. Em seguida, fizeram-se borbulhar 3,85 g (0,106 moles, 1 eq) de HCl gasoso na mistura reaccional e aqueceu-se de novo a mistura reaccional sob refluxo durante aproximadamente 4,75 horas após o que se deixou arrefecer a mistura e a agitar durante a noite a 23° C. Separaram-se os sólidos por filtração e lavaram-se uma vez com 50 ml de etanol (2B) e secaram-se num secador de vazio a 40° C para se obterem 26,1 g de sólidos ligeiramente escuros. Analisou-se em seguida uma amostra por HPLC (Nova Pak* coluna C₁₈; 55% 0,05 M KH₂PO₄ (pH 3), 25% CH₃CN, 20% CH₃OH; caudal: 0,35 ml/min.; monitor UV-229 nm) que revelou que os sólidos eram, em área percentual, o ácido 1,74% de 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético, 2,09% de ácido 4-metil-1(2H)-ftalazinona e 95.99% de ácido 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazinoacético, éster etílico com tempos de retenção de pico de 2,86 min., 4,13 min. e 5,66 min., respectivamente. Todos os 26,1 g de sólidos ligeiramente escuros acima obtidos foram adicionados a 210 ml de água a 23° C e ressuspensos durante cerca de 30 minutos. Em seguida, os sólidos foram recuperados por filtração rápida através de tecido de algodão com uma lavagem com

* Marca Registada de Millipore Corporation e produzida por Milford Corporation, Waters Chromatography Division, 34 Maple Street, Milford, Massachusetts 01757, U.S.A.

40 ml de água. O filtrado de água foi extraído com clorofórmio (2 x 65 ml), as extracções com clorofórmio foram combinadas com o bolo húmido de sólidos e adicionou-se mais clorofórmio para levar o volume total até 500 ml. Agitou-se a solução e em seguida deixou-se separar em duas fases. Extraiu-se a fase aquosa uma vez com 50 ml de clorofórmio e a fase de clorofórmio foi combinada com a solução de clorofórmio acima referida. À solução de clorofórmio foram adicionados 1,2 g de Darco G-60, 2,5 g de $MgSO_4$ e 2,5 g de célula de filtro. Em seguida a mistura foi filtrada através de um tecido de algodão e lavada uma vez com 100 ml de clorofórmio. O filtrado e lavagem foram combinadas e destiladas atmosfericamente a cerca de 60-64° C durante cerca de 30 minutos com adições gota a gota de 100 ml, 150 ml e 150 ml de hexano após cerca de 20 minutos, 25 minutos e 27 minutos, respectivamente. Arrefeceu-se a suspensão resultante para 25° C e granulou-se durante 2 horas. Removeram-se os sólidos por filtração, lavaram-se com 125 ml de hexano e secaram-se numa estufa de vazio a 40° C para se obter o composto do título na forma de um sólido esbranquiçado:

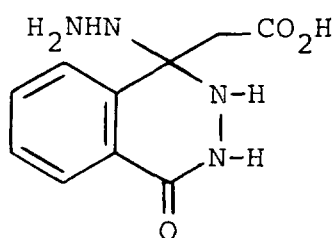
pf 177-179° C.

RNM (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 12.68 (s, 1, N-H); 8.24-7.89 (m, 4, AR-H); 4.08 (s, 2, -N=C-CH₂); 4.10 (q, 2, -OCH₂-); 1.13 (t, 3, -CH₃).

REIVINDICAÇÕES

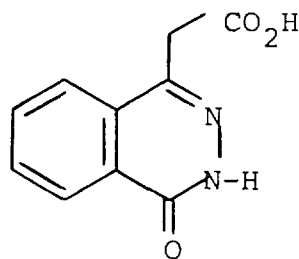
- 1ª -

Processo para a preparação de compostos com as fórmulas



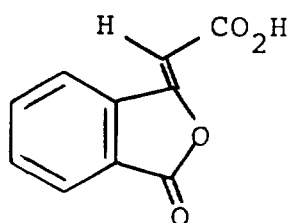
(I)

e



(II)

caracterizado por se fazer reagir um composto com a fórmula



(III)

com hidrazina na presença de um solvente.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por serem utilizados cerca de dois equivalentes molares de hidrazina.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindica-

ção 2, caracterizado por o solvente ser metanol ou etanol.

- 4^a -

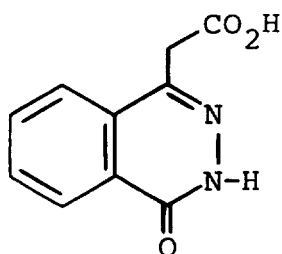
Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a temperatura da reação ser controlada a menos de cerca de 40° C.

- 5^a -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a temperatura da reação ser controlada de cerca de 25° C a cerca de 30° C.

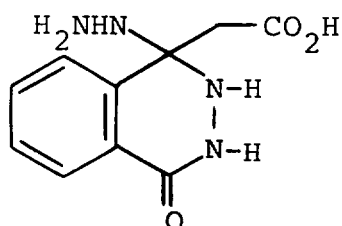
- 6^a -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula



(II)

caracterizado por se dissolver um composto com a fórmula



(I)

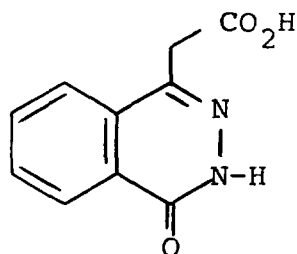
em água ou em NaOH aquoso e fazer-se reagir com ácido.

- 7^a -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o ácido ser o ácido clorídrico.

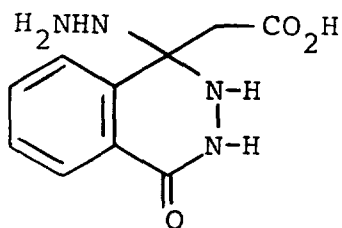
- 8^a -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula



(II)

caracterizado por se reagir um composto com a fórmula



(I)

com ácido na presença de um solvente.

- 9^a -

Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o ácido ser o ácido clorídrico anidro.

- 10^a -

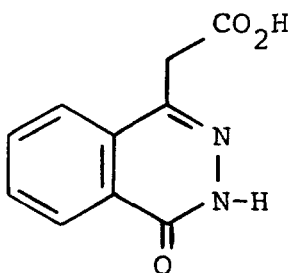
Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por a quantidade de ácido clorídrico anidro utilizado ser cerca de 0,1 equivalentes molares e a mistura reacional ser aquecida à temperatura de refluxo do solvente.

- 11^a -

Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o solvente ser metanol ou etanol.

- 12^a -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula



(II)

caracterizado por compreender o processo de acordo com a reivindicação 1, e ainda remover-se a hidrazina não reagida, e fazer-se reagir a mistura com ácido na presença de um solvente.

- 13^a -

Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por serem utilizados cerca de dois equivalentes molares de hidrazina e o ácido ser o ácido clorídrico anidro

dro.

- 14^a -

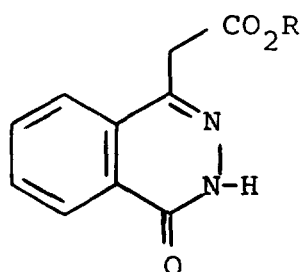
Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por a quantidade de ácido clorídrico anidro utilizado ser cerca de 0,1 equivalentes molares e a mistura reaccional ser aquecida à temperatura de refluxo do solvente.

- 15^a -

Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por o solvente ser metanol ou etanol.

- 16^a -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula



(IV)

na qual R é alquilo (C₁-C₄) caracterizado por compreender o processo de acordo com a reivindicação 12 e o solvente ser ROH e R ser como definido anteriormente e adicionar-se mais ácido.

- 17^a -

- 17^a -

Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por serem utilizadas cerca de dois equivalentes molares da hidrazina e o ácido ser o ácido clorídrico anidro.

- 18^a -

Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por a quantidade inicial do ácido clorídrico anidro utilizada ser cerca de 0,1 equivalentes molares e a reacção com ácido ser efectuada à temperatura de refluxo do solvente.

- 19^a -

Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por R ser CH_3 ou CH_2CH_3 .

- 20^a -

Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por a quantidade adicional do ácido clorídrico anidro ser cerca de 0,1 equivalentes molares.

- 21^a -

Processo de acordo com a reivindica-

- 22 -

ção 19, caracterizado por a quantidade adicional de ácido clorídrico anidro ser cerca de 0,1 equivalentes molares.

Reivindica-se a prioridade do pedido apresentado nos Estados Unidos da América em 29 de Fevereiro de 1988, sob o número de série 161,540.

Lisboa, 28 de Fevereiro de 1989

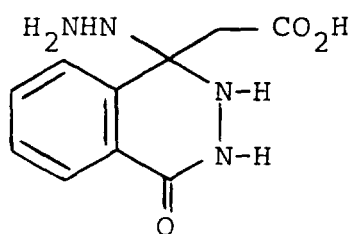
AGENTE OFICIAL DO PATENTE DA INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

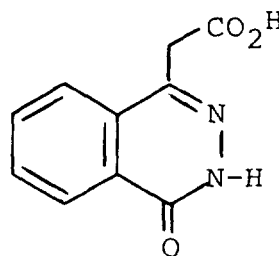
RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÉSTER DO
ÁCIDO FTALAZINOACÉTICO E DE UM NOVO INTERMEDIÁRIO"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos com as fórmulas

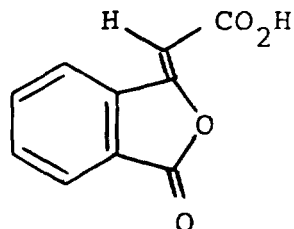


(I)



(II)

que compreende fazer-se reagir um composto com a fórmula



(III)

com hidrazina na presença de um solvente.