

RAN 4410/45

347526



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE FENACINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la síntesis de N,N-dióxidos de fenacina antimicrobianos y a nuevos intermediarios útiles en su síntesis. El 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol (iodinina) es un compuesto conocido que tiene propiedades antibacterianas de espectro amplio. 5. La yodinina se aisló por primera vez del Chromobacterium Iodinum. Este compuesto se ha sintetizado más tarde por oxidación de la 1,6-dihidroxifenacina, obtenida por desetilación de 1,6-dietoxifenacina preparada por la reacción de Wohl-Aue. Conforme a este invento, se ha descubierto ahora 10. que la yodinina, así como antimicrobianos de ella, pueden

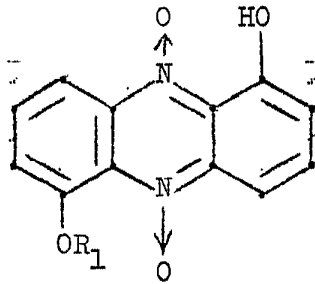
POOR
QUALITY



prepararse a partir de una 1,6-dialcoxifenacina o a partir de 1,6-dibenciloxifenacina.

En su objeto principal, el invento comprende un procedimiento para la preparación de derivados de fenacina de la fórmula general

10.

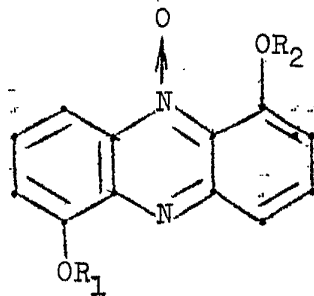


donde R_1 representa alquilo inferior o bencilo,

15. procedimiento que consiste en:

a) tratar un N-monoóxido de fenacina de la fórmula general

20.



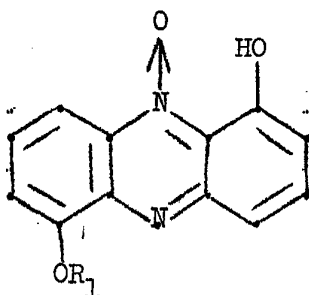


= 3 =

dondo R_2 representa alquilo inferior o bencilo
y R_1 tiene el mismo significado que se le atribuido antes,

con un haluro de un elemento del grupo III, para formar un

5. N-monoóxido de fenacina de la fórmula general



10.

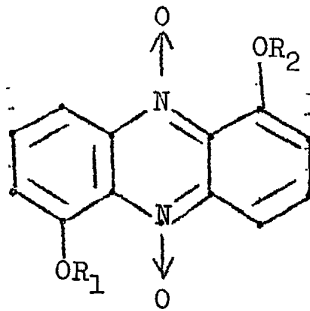
dondo R_1 tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes,

y, en una etapa siguiente, tratar dicho producto de reacción con un hidroperóxido;

15.

o bien

b) tratar un N,N-dióxido de fenacina de la fórmula general

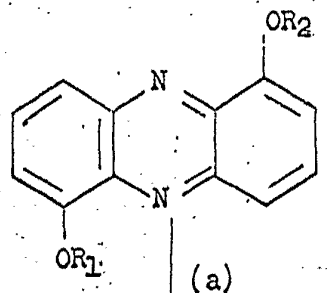


5. donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se los ha atribuido antes,
- con un haluro de un elemento del grupo III y separar de la mezcla reaccional el producto;
- o bien
10. c) tratar 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol con un agente alquilante o un agente bencilante y separar de la mezcla reaccional el producto.

El invento se explica a continuación a base del esquema reaccional siguiente:

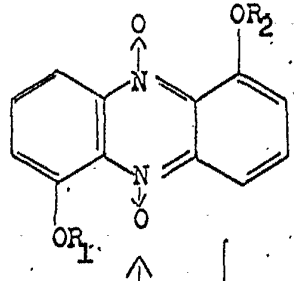
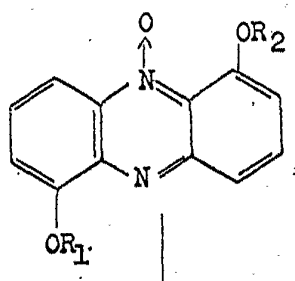


5.



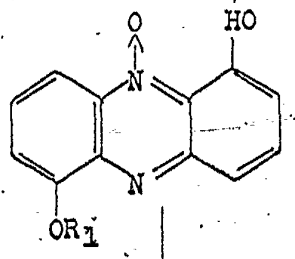
(a)

10.



(b)

15.



(e)

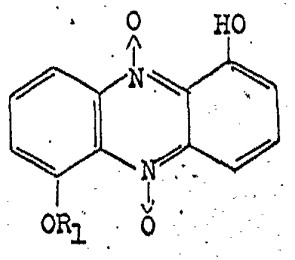
(g)

(f)

20.

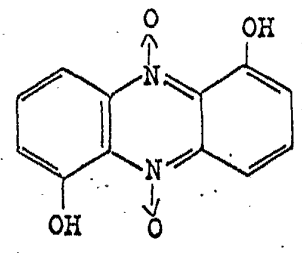
(c)

25.



(h)

(d)



Yodinina



= 6 =

donde, R_1 y R_2 , en cada una de las fórmulas anteriores, represente elquilo inferior o bencilo.

Según aquí se usa, la expresión "alquilo inferior"

5. denota un hidrocarburo saturado de cadena lineal, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, N-propilo, N-butilo, etc. Se prefieren en especial los alquilos de cadena lineal que contienen de 1 a 3 átomos de carbono, es decir, metilo, etilo y propilo.
10. Según un aspecto de procedimiento de este invento, la yodinina se prepara por oxidación de un derivado de fenacina 1,6-disustituído, de la fórmula I, con un hidropéroxido, con lo cual se obtiene una mezcla de un N-monóxido de la fórmula II y un N,N-dióxido de la fórmula III. La
15. mezcla puede separarse con facilidad por cristalización fraccionada o por cromatografía. Hidroperóxidos que pueden emplearse apropiadamente para llevar a cabo esta oxidación son el peróxido de hidrógeno o los ácidos peroxídicos, en particular los ácidos peroxídicos orgánicos, tales como los
20. ácidos peroxídicos alcanóicos inferiores, por ejemplo ácido peracético, ácido trifluoro-peracético, ácido perpropiónico, etc.; o los ácidos perbenzoicos, por ejemplo el ácido perbenzoico, el ácido m-cloro-perbenzoico, etc. La oxidación con el hidropéroxido se efectúa convenientemente en presencia de
25. un disolvente orgánico inerte, como un disolvente hidrocarburo-



= 7 =

- ro, por ejemplo benceno, tolueno, etc. Cuando se usa peróxido de hidrógeno, el disolvente preferido es el ácido acético o mezclas de disolventes con el ácido acético. La reacción se desarrolla con facilidad a la temperatura ambiente y prosigue hasta un estado de régimen en unas 15 a 20 horas. Pueden utilizarse también temperaturas más altas o más bajas con tiempos de reacción respectivamente más cortos o más largos. Los materiales fenacínicos de partida de la fórmula I son compuestos conocidos, o análogos de compuestos conocidos, que se obtienen fácilmente por la síntesis de Wohl-Aue. Los materiales de partida empleados en los nuevos procedimientos de este invento incluyen lo mismo los compuestos simétricos, como la 1,6-dimetoxifenacina, la 1,6-dietoxifenacina, la 1,6-di-n-propil-oxifenacina y la 1,6-dibenciloxifenacina, que los compuestos asimétricos, como la 1-metoxi-6-etoxifenacina, la 1-metoxi-6-n-propiloxifenacina, la 1-etoxi-6-n-propiloxifenacina, la 1-benciloxi-6-metoxifenacina, la 1-benciloxi-6-etoxifenacina y la 1-benciloxi-6-n-propiloxifenacina.

- Los N,N-dióxido de la fórmula III que se obtienen tal como se ha descrito antes pueden ser convertidos directamente en yodinina por escisión de ambos grupos etéreos. Los grupos etéreos se escinden con facilidad por tratamiento con un haluro (en particular, los bromuros y cloruros) de un elemento del grupo III, como por ejemplo el tricloruro bórico,



- el bromuro de aluminio, el cloruro de aluminio, etc. La escisión etérea se efectúa apropiadamente por adición de un haluro de un elemento del grupo III en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, disolventes hidrocarburos, como el benceno, o éteres, como el éter dietílico, el tetrahydrofurano, el dioxano, etc., a una solución del N,N-dióxido de la fórmula III en un disolvente no polar, como el benceno, el cloroformo, etc., y dejando que la reacción prosiga a la temperatura ambiente por un período de unas horas. La reacción puede efectuarse también a temperaturas más altas o más bajas con tiempos de reacción correspondientemente más cortos o más largos.

- Alternativamente, los N,N-dióxidos de la fórmula III pueden ser convertidos en yodinina pasando por el 1-hidroxi-6-OR₁-5,10-dióxido intermediario de la fórmula V, por escisión sucesiva de los grupos etéreos en las posiciones 1 y 6, respectivamente. La desalquilación y desbencilación parciales de los compuestos de la fórmula III se efectúan convenientemente por tratamiento de los intermedios de la fórmula III con uno de los haluros menos activos de los elementos del grupo III o, alternativamente, efectuando la reacción en condiciones más suaves, por ejemplo a temperaturas más bajas. Por lo general, los cloruros de los elementos del grupo III son considerablemente menos activos para suscitar la escisión de éter que los bromuros correspondientes y, en consecuencia, la escisión parcial de éter se efectúa



- tua preferentemente utilizando un cloruro de un elemento del grupo III, por ejemplo el cloruro de aluminio. La reacción se efectúa de conveniencia añadiendo una solución de un haluro de un elemento del grupo III, por ejemplo el cloruro de aluminio, en un disolvente orgánico inerte, como el éter, el tetrahidrofurano, el dioxano, etc., a una solución del intermediario de la fórmula III en un disolvente no polar, como un disolvente hidrocarburo (por ejemplo, benceno, cloroformo, etc.), y dejando que la reacción prosiga a la temperatura ambiente. A esta temperatura, la reacción se termina de ordinario en varias horas. Pueden utilizarse también temperaturas más altas o más bajas, con un incremento o un decremento correspondiente del tiempo de reacción.
- 5.
- 10.

- En otro procedimiento alternativo todavía, la yodinina puede prepararse pasando por el mono-N-óxido de la fórmula II obtenido como producto secundario en la oxidación de las fenacinas 1,6-disustituídas de la fórmula I, como indica la secuencia reaccional b), c) y d) en el diagrama esquemático expuesto antes. La escisión del grupo etéreo en la posición 1 del mono-N-óxido de la fórmula II se efectúa fácilmente por adición de una solución de un haluro de un elemento del grupo III, por ejemplo bromuro de aluminio, cloruro de aluminio, etc., en presencia de un disolvente orgánico inerte, como benceno, etc., etc., a una solución de un compuesto de la fórmula II en un disolvente no polar, como benceno, cloroformo, etc., y dejando que la reacción
- 15.
- 20.
- 25.



prosiga a la temperatura ambiente por un período de 1 a 2 horas. Pueden emplearse también temperaturas más altas o más bajas, con los cambios correspondientes en el tiempo de reacción.

5. El mono-N-óxido de la fórmula IV se convierte en el correspondiente N,N-dióxido de la fórmula V por oxidación con un hidroperóxido de manera análoga al procedimiento que se ha descrito antes para la oxidación de los derivados de fenacina de la fórmula I. Los intermediarios de la fórmula V se convierten con facilidad en yodinina por una ulterior escisión del grupo de éter en la forma que se ha descrito antes. En la práctica, las reacciones designadas como b) y e), respectivamente, en el diagrama esquemático anterior, se limitan a compuestos simétricos, a fin de evitar la separación de las mezclas obtenidas en la escisión parcial de un compuesto asimétrico. Los nuevos procedimientos descritos antes proporcionan vías preparatorias particularmente fáciles hacia los intermediarios de la fórmula V y hacia la yodinina, en virtud del descubrimiento de que el grupo N-oxídico acelera la escisión de éter por contribución anquimérica.
- 10.
- 15.
- 20.

En otro todavía de sus aspectos de procedimiento, esta solicitud se refiere a la síntesis de los compuestos antimicrobianos de las fórmulas III y V a partir del conocido compuesto 5,10-dióxido de 1,6-fenacin-diol (yodinina), que se ha preparado previamente, como ya se ha señalado, por métodos

25.



- microbiológicos y por vías sintéticas distintas de las que aquí se describen. Los nuevos compuestos de la fórmula III en los que R_1 y R_2 son iguales, pueden obtenerse directamente de la yodinina por alquilación o por bencilación. La alquilación o la bencilación de la yodinina se efectúa tratando ésta con un agente alquilante o bencilante, como el sulfato de dialquilo, haluro de bencilo, etc. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un álcali acuoso. El producto de la reacción se obtiene en forma de una mezcla de un compuesto de la fórmula III en el que R_1 y R_2 son iguales, y del correspondiente compuesto de la fórmula V. La separación de los productos puede llevarse a cabo fácilmente por las técnicas usuales, como cristalización fraccionada, cromatografía, etc. Los compuestos de la fórmula III así obtenidos pueden, si se desea, convertirse en compuestos de la fórmula V por desalquilación parcial o desbencilación parcial, lo que hace que se escinda únicamente uno de los grupos de éter en las posiciones 1 y 6. La escisión parcial se lleva a cabo tratando el compuesto con un cloruro de un elemento del grupo III, como se ha señalado antes.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Los intermediarios de las fórmulas II, III, IV y V son, como se ha dicho antes, intermediarios útiles en la síntesis del conocido agente antimicrobiano yodinina. Además, algunos de estos compuestos han manifestado también potente actividad antimicrobiana de espectro amplio y, en consecuen-

25.



cia, este invento, en uno de sus aspectos, se refiere también a la preparación de ciertos compuestos antimicrobianos nuevos. Se ha comprobado que los compuestos de las fórmulas III y V resultan particularmente activos contra una amplia variedad

5. de bacterias gran-positivas y gran-negativas, levaduras, mohos, hongos, micobacterias, etc. Son activos, por ejemplo, contra B. subtilis, E. coli, M. phlei, S. aureus, Ps. aeruginosa, S. cerevisiae, P. varioti y C. albicans. En consecuencia, estos compuestos son útiles como germicidas. Más particularmente, son útiles como germicidas internos en el tratamiento de enfermedades infecciosas.
- 10.

Los productos de este invento pueden incorporarse a formas normales de dosificación farmacéutica; por ejemplo, son útiles para aplicación oral o parenteral con los materiales coadyuvantes usuales en farmacia, por ejemplo materiales de vehículo inertes, orgánicos o inorgánicos, como el agua, la gelatina, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, el talco, los aceites vegetales, las gomas, los polialquilen-glicoles, la vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden emplearse en forma sólida (por ejemplo, de pastillas, trociscos, supositorios o cápsulas) o en forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). El material coadyuvante farmacéutico puede incluir agentes preservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes y sales para variar la presión osmótica o para actuar de amortiguadores. Los preparados pueden contener asimismo otros materia-

- 15.
- 20.
- 25.



les de actividad terapéutica.

Este invento se comprenderá mejor atendiendo a los ejemplos que siguen.

EJEMPLO 1.

5. El disolvente de una solución clorofórmica al 5% de ácido perbenzoico (120 cc) se substituyó por benceno mediante adición repetida de benceno y evaporación parcial. La solución bencénica final fue de unos 200 cc. A esta solución se añadieron, en un matraz de fondo redondo de 1 litro de capacidad, 2,4 g de 1,6-dimetoxifenacina y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante unas 15 horas. El color de la solución viró del amarillo al anaranjado rojizo. Se extrajo la solución dos veces con 100 cc de Na_2CO_3 acuoso al 5%, se lavó la capa bencénica con 100 cc de H_2O , se volvió a extraer el extracto acuoso combinado con 2 x 100 cc de CHCl_3 y 2 x 50 cc de CHCl_3 y se lavaron con 100 cc de H_2O los extractos de CHCl_3 combinados. Los extractos bencénicos y de CHCl_3 combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta sequedad en un Rotavapor. Se disolvió el residuo en unos 50 cc de CHCl_3 y se le cromatografió en Florisil, lo que dio 5-óxido de 1,6-dimetoxifenacina, de punto de fusión 192° (descomposición), y 5,10-dióxido de 1,6-dimetoxifenacina, de punto de fusión $190-191^\circ$ (descomposición).



Por procedimiento análogo se prepararon también:

- el 5,10-dióxido de 1,6-dietoxifenacina,
- el 5,10-dióxido de 1,6-dipropiloxifenacina,
- el 5,10-dióxido de 1,6-dibenciloxifenacina,
- 5. el 5-óxido de 1,6-dietoxifenacina,
- el 5-óxido de 1,6-dipropiloxifenacina, y
- el 5-óxido de 1,6-dibenciloxifenacina.

EJEMPLO 2.

10. A una suspensión de 4,5 g de 1,6-dimetoxifenacina en 500 cc de benceno se añadió una solución de 20 g de ácido m-cloroperbenzoico en 500 cc de benceno. Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura ambiente por 15 horas y la solución roja así obtenida se lavó dos veces utilizando cada vez 100 cc de carbonato sódico al 10%. Se reextrajo la fase
15. acuosa con 3 x 100 cc de cloroformo, se combinaron los extractos clorofórmicos con los extractos bencénicos, se lavaron una vez con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en un Rotavapor. Volviendo a disolver el residuo
20. en cloroformo y cromatografiándolo en Florisil, se obtuvo una fracción de 5-óxido puro de 1,6-dimetoxifenacina, de punto de fusión 192° (descomposición), y una segunda fracción que contenía 5,10-dióxido puro de 1,6-dimetoxifenacina, de punto de fusión 190-191° (descomposición).



= 15 =

EJEMPLO 3.

Se disolvieron en 3 cc de benceno y 3 cc de cloro-
formo 150 mg de 5-óxido de 1,6-dimetoxifenacina. A gotas,
se añadió una solución de 200 mg de bromuro de aluminio en
5. 3 cc de benceno, se agitó la mezcla a la temperatura ambiente
durante 20 minutos y luego se la vertió en hielo. Se separó
la capa orgánica, se diluyó la fase acuosa con más agua y
se extrajo varias veces con cloroformo. Las capas orgánicas
combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron
10. en vacío (alrededor de 25 mm). Se volvió a disolver el
residuo en cloroformo y se le filtró en una columna de gel
de sílice. Se evaporó la solución filtrada, se la volvió a
disolver en cloroformo y se la cromatografió en alúmina ácida
(de actividad 2). Después de la elución del material de
15. partida restante, se suspendió el material de la columna en
cloroformo. Después de desactivar por adición de un poco
de agua, se disolvió en el cloroformo el 10-óxido de
20. 1-hidroxi-6-metoxifenacina. La extracción del material de
la columna con cloroformo se repitió dos veces y las soluciones
combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron.
Quedó 10-óxido puro de 1-hidroxi-6-metoxifenacina, de punto
de fusión 220-255° (descomposición).



Por procedimiento análogo se prepararon también:

el 10-óxido de 1-hidroxi-6-etoxifenacina,
el 10-óxido de 1-hidroxi-6-propiloxifenacina, y
el 10-óxido de 1-hidroxi-6-benciloxifenacina.

5. EJEMPLO 4.

A una solución de 50 mg de 5,10-dióxido de 1,6-dimetoxifenacina en 5 cc de cloroformo se añadió una solución de 25 mg de cloruro de aluminio en 100 cc de éter. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 14 horas, se diluyó luego la mezcla reaccional con 30 cc de cloroformo y se la lavó con 40 cc de agua. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con 5 x 30 cc de cloroformo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con un poco de agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se redisolvió en cloroformo y se cromatografió en alúmina ácida. Después de eluir con cloroformo el material de partida restante, se retiró la carga de la columna, se la desactivó por adición por un poco de agua y se la extrajo con 6 x 30 cc de cloroformo. La solución roja resultante se evaporó hasta sequedad y el residuo obtenido de este modo resultó ser 5,10-dióxido puro de 1-hidroxi-6-metoxifenacina, de punto de fusión 125-135° (descomposición).



EJEMPLO 5.

- A una solución de 272 mg de 5,10-dióxido de 1,6-dimetoxifenacina en 25 cc de cloroformo, se añadió una solución de 133 mg de cloruro de aluminio en 100 cc de éter.
5. Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 15 horas y luego se la diluyó con 100 cc de cloroformo y se la lavó con 150 cc de agua. Se extrajo la capa acuosa con 1 x 100 cc y 8 x 50 cc de cloroformo, se lavaron con 100 cc de agua las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad. La mezcla resultante se separó por cromatografía en alúmina ácida. Después de la elución del material de partida, se descargó la columna, se suspendió la carga en 100 cc de cloroformo y se la desactivó por adición de 5 cc de agua. Se decantó el cloroformo y se lavó la alúmina con porciones de 6 x 75 cc de cloroformo. Evaporando hasta sequedad las soluciones orgánicas combinadas, se obtuvo 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-metoxifenacina, de punto de fusión 125-135° (descomposición).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 6.

20. A una suspensión de 242 mg de 5-óxido de 1-metoxi-6-hidroxifenacina en 10 cc de benceno, se añadió una solución de 500 mg de ácido m-cloroperbenzoico en 10 cc de benceno. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente por 24 horas, y luego se la filtró y, sin más elaboración, se la cromatografió en alúmina ácida. Se combinaron las fracciones que con-
- 25.



tenían el producto puro, 5,10-dióxido de 1-metoxi-6-hidroxifenacina, se las evaporó y se las cristalizó en acetona, con lo que se obtuvo 5,10-dióxido de 1-metoxi-6-hidroxifenacina, de punto de fusión 125-135° (descomposición).

5. EJEMPLO 7.

10. A una suspensión de 10 g de 1-metoxi-6-etoxifenacina en 500 cc de benceno, se añadió una lechada de 40 g de ácido m-cloroperbenzoico en 300 cc de benceno. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 16 horas y luego se la filtró para separarla del ácido m-cloroperbenzoico precipitado. Se lavó el filtrado con 2 x 150 mg de carbonato sódico al 5% y se volvieron a extraer las fases acuosas con 2 x 100 cc de cloroformo. Se secaron sobre sulfato sódico las capas orgánicas combinadas y se evaporaron en un Rotavapor. Disolviendo el residuo en cloroformo y cromatografiando en Florisil, se obtuvo 5,10-dióxido de 1-metoxi-6-etoxifenacina, de punto de fusión 155-156° (descomposición), 5-óxido de 1-metoxi-6-etoxifenacina y 10-óxido de 1-metoxi-6-etoxifenacina.

15.

Por procedimiento análogo se prepararon también:

20.

el 5,10-dióxido de 1-metoxi-6-propiloxifenacina,
el 5,10-dióxido de 1-metoxi-6-benciloxifenacina,
el 5,10-dióxido de 1-etoxi-6-propiloxifenacina y
el 5,10-dióxido de 1-etoxi-6-benciloxifenacina,

(así como los 5-óxido y 10-óxido correspondientes).



= 19 =

EJEMPLO 8.

- Se disolvió yodinina (50 mg) en 50 cc de cloroformo y de esta solución se extrajo la yodinina en 20 cc de hidróxido sódico al 15%. Se separó la solución alcalina y se la añadieron 5 cc de sulfato de dimetilo. Luego se calentó la mezcla reaccional suavemente (40-45°) durante 20 minutos y con agitación vigorosa. Después de acidificar, se extrajo la mezcla con 4 x 50 cc de cloroformo, se secó el extracto clorofórmico sobre sulfato sódico y se le evaporó en vacío. El residuo sólido consistió en una mezcla constituida principalmente por 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-metoxifenacina y un poco de 5,10-dióxido de 1,6-dimetoxifenacina. Los componentes se obtuvieron en forma pura por cromatografía en alúmina.

EJEMPLO 9.

15. A una solución de 160 mg de 5,10-dióxido de 1,6-dimetoxifenacina en 3 cc de cloroformo y 2 cc de benceno, se añadió una solución de 200 mg de bromuro de aluminio en 3 cc de benceno. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 1½ horas y luego se la vertió en agua con hielo.
20. Se diluyó la capa orgánica con cloroformo y se la separó. La capa acuosa se extrajo con 5 x 40 cc de cloroformo y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron en vacío (alrededor de 25 mm de Hg). El residuo resultante se disolvió otra



= 20 =

vez en cloroformo y se cromatografió en una columna de gel de sílice. Una fracción que se obtuvo dió, después de evaporación, 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol (yodinina), idéntico a una muestra auténtica.

= . =

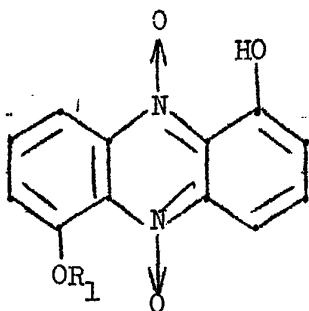


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 596.794 del 25.11.66.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de fenacina de la fórmula general

10.



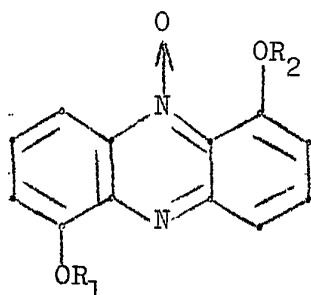
15.

donde R_1 representa alquilo inferior o bencilo, caracterizado por:

- a) tratarse un N-monóxido de fenacina de la fórmula general



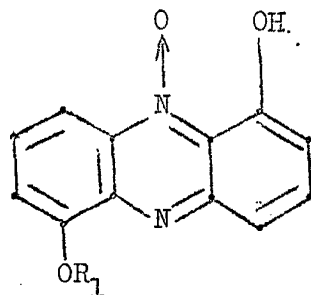
5.



donde R_2 representa alquilo inferior o bencilo
y R_1 tiene el mismo significado que se le ha
atribuido antes,

10. con un haluro de un elemento del grupo III, para formar un
N-monoóxido de fenacina de la fórmula general

15.



donde R_1 tiene el mismo significado que se le
ha atribuido antes,

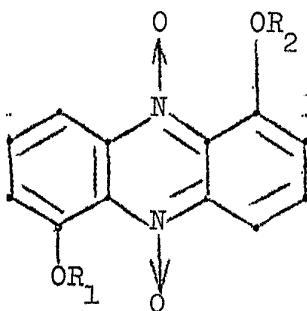
y en una etapa siguiente, tratarse dicho producto de reacción
con un hidróperóxido;



o bien

b) tratarse una N,N-dióxido de fenacina de la fórmula general

5.



10.

donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se los ha atribuido antes,

con un haluro de un elemento del grupo III y separarse de la mezcla reaccional el producto;

o bien

15.

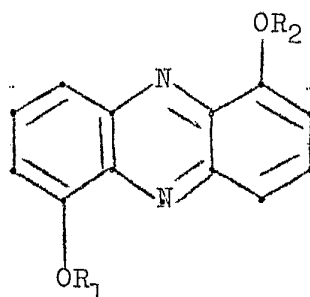
c) tratarse 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol con un agente alquilante o un agente bencilante y separarse de la mezcla reaccional el producto.

20.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que el N-monóxido de fenacina que sirve de material de partida en la vía a) se obtiene tratando una fenacina de la fórmula general



5.

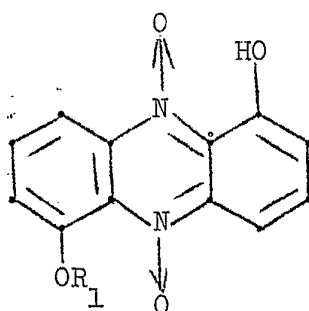


donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido en la reivindicación 1, con un hidropéroxido y aislando de la mezcla reaccional el N-monoóxido de fonacina.

10.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que, en una etapa siguiente de la vía a), el producto de la fórmula general

15.



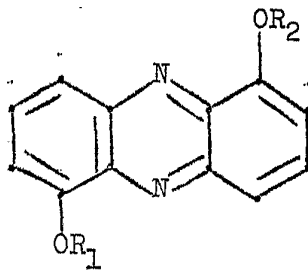


donde R_1 representa alquilo inferior o bencilo, se convierte en 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol por tratamiento con un haluro de un elemento del grupo III.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, 5. caracterizado en que el N,N-dióxido de fenacina que sirve de material de partida en la vía b), se prepara por tratamiento de 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol con un agente alquilante o bencilante.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, 10. caracterizado en que el material de partida de la vía b) se prepara tratando una fenacina de la fórmula general

15.



20. donde R_1 y R_2 tienen el significado que se les ha atribuido en la reivindicación 1, con un hidroperóxido y aislando de la mezcla reaccional el N,N-dióxido de fenacina.



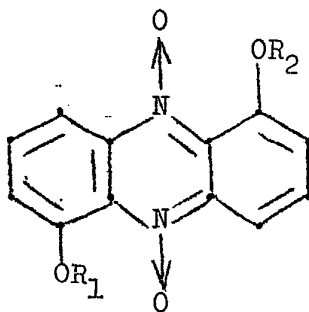
6. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que, en una etapa siguiente de la vía b), se trata el producto de la reacción con un haluro de un elemento del grupo III, para formar 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol.

5. 7. Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 4 o 5, caracterizado por producirse 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-metoxifenacina.

10. 8. Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 4 o 5, caracterizado por producirse 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-etoxifenacina, 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-propiloxifenacina o 5,10-dióxido de 1-hidroxi-6-benciloxifenacina.

9. Un procedimiento para preparar un N,N-dióxido de fenacina de la fórmula general

15.

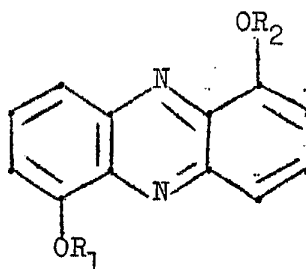


20.

donde R_1 y R_2 representan alquilo inferior o bencilo,



caracterizado por tratarse una fonacina de la fórmula general



donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

10. con un hidropéroxido y aislarse de la mezcla reaccional el producto de N,N-dióxido de fenacina.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por producirse 5,10-dióxido de 1,6-dimetoxifenacina.

15. 11. Un procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por producirse 5,10-dióxido de 1,6-dietoxilo, de 1,6-dipropiloxilo o de 1,6-dibenciloxilo.

20. 12. Un procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por producirse 5,10-dióxido de 1-metoxi-6-etoxifenacina.

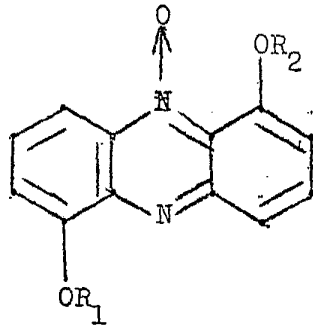
13. Un procedimiento según la reivindicación 9,



caracterizado por producirse 5,10-dióxido de 1-metoxi-6-propiloxi-, 1-metoxi-6-benciloxi-, 1-etoxi-6-propiloxi-, 1-etoxi-6-benciloxi- o 1-propiloxi-6-benciloxifenacina.

14. Un procedimiento para la preparación de un
5. N-monoóxido de fenacina de la fórmula general

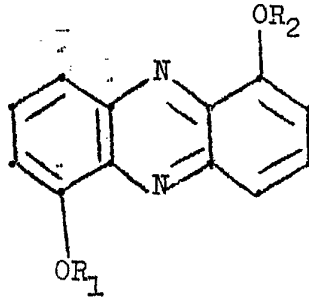
10.



15.

donde R_1 y R_2 representan alquilo inferior o bencilo,

caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula general



5.

donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes,

con un hidropéroxido y aislarse del producto de la reacción el producto de N-monooxido de fenacina.

10.

15. Un procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por usarse como material de partida 1,6-dimetoxi-fenacina.

15.

16. Un procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por usarse un material de partida de la segunda fórmula de la reivindicación 14, en el que R_1 representa etilo, propilo o bencilo y R_2 representa metilo, etilo, propilo o bencilo.



17. Un procedimiento para la preparación de derivados de fenacina.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 30 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 de Noviembre de 1967

p.a.

JAIIME ISERB

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ