

373633



373634

C07D 87/48, 87/50, 93/12 A61K 27/00

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE C.01 A.01
SUBCLAS D K

PATENTE DE INVENCION

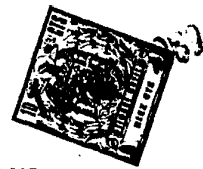
n-16 09 454.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3-ARYL-
BENZAZINAS.

Solicitante: E. MERCK AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana
Residente: Frankfurter Strasse 250
61 Darmstadt, ALEMANIA

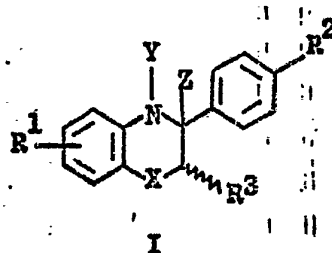


PATENTE DE INVENCIÓN

r-18 09 454.

373633

La invención se refiere a 3-aryl-benzocinas de fórmula general I



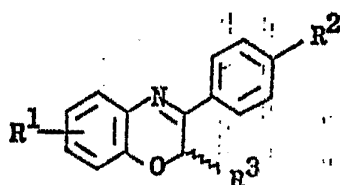
5. en la que R^1 y R^2 , que son iguales o diferentes, significan H ó OH, en caso dado esterificado, alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, alcoxí con 1 - 4 átomos de carbono ó benciloxi, R^3 signifique alquilo con 1 - 6 átomos de carbono, X signifique O ó S, Y signifique hidrógeno, hidrocarburo-acilo con 1 - 8 átomos de carbono o junto con Z un enlace C-N adicional y Z signifique hidrógeno o, junto con Y un enlace C-N adicional, donde sin embargo R^3 solamente signifique C_2H_5 cuando no signifiquen simultáneamente R^1 hidrógeno, $R^2 = CH_3O$, X = S así como
- 10.

373633

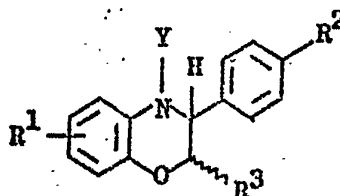


Y y Z juntos un enlace C-N adicional, así como sus sales de edición de ácido fisiológicamente compatibles.

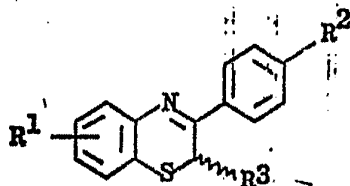
5. En especial se refiere la invención a los 3-aryl-2H-1,4-benzoxacinas de fórmula Ia, 3-aryl-1,4-benzomorfolinas de fórmula Ib, 3-aryl-2H-1,4-benzotiazinas de fórmula Ic y 3-aryl-1,4-benzotiomorfolinas de fórmula Id, así como sus sales de edición de ácido fisiológicamente compatibles:



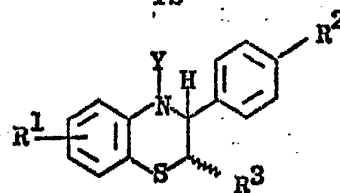
Ia



Ib



Ic



Id

10. Se ha descubierto que estos compuestos poseen, con buena compatibilidad, un excelente efecto reductor del nivel de la colesteroles. Por ejemplo dieron las administraciones orales de distintas dosis de los compuestos indicados a continuación en las ratas (Método véase Counsell et al., J. med. pharm. Chem. 5, 720 (1962)) las siguientes disminuciones del nivel de

373633



la colesteroína en el suero:

	Compuesto	Dosis (mg/kg)	Disminución del nivel de la colesteroína
5.	2-metil-3-anisil-2H-1,4-benzoxacina	30	39 %
	2-metil-3-anisil-1,4-benz-morfolina	100 30	83 % 51 %
10.	2-metil-3-anisil-2H-1,4-benz-tiacina	25 3	83 % 41 %
	Hidrocloruro de la 2-etil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benz-tiacina	100 10	67 % 49 %
	Hidrocloruro de la 2-metil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benz-tiacina	10 3	46 % 31 %
	Hidrocloruro de la 2-n-propil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benz-tiacina	100 30	43 % 27 %
15.	2-metil-3-anisil-1,4-benz-tiomorfolina	30 3 1	80 % 40 % 21 %
	2-metil-3-p-hidroxifenil-1,4-benz-tiomorfolina	30	55 %
20.	2-etil-3-p-hidroxifenil-1,4-benz-tiomorfolina	30	69 %
	2-propil-3-p-hidroxifenil-1,4-benz-tiomorfolina	30	39 %

Además se presentan en los compuestos según la presente invención efectos estrógenos, contraceptivos, cardiacos y antimicóticos. Los compuestos de la presente invención se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos así como también como productos intermedios para la preparación de

25.

373633

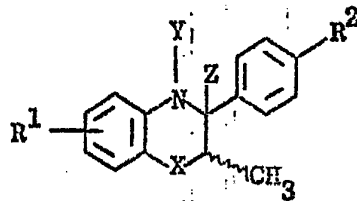


otros medicamentos.

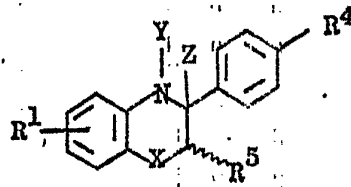
El objeto de la invención son, por lo tanto, los 3-aril-benzocinas de fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic y Id, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

5.

Objeto de la invención son, además, los compuestos de las siguientes fórmulas Ie hasta Io (donde R¹, R², R³, X, Y y Z tienen los significados indicados) así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles:

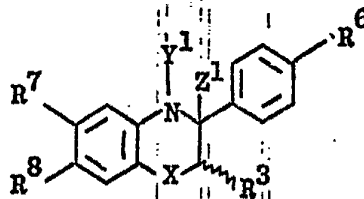


Ia



Ib

10. en la que R⁴ significa hidrógeno, OH, en caso dado esterificado, alquilo con 1 - 4 átomos de carbono ó benciloxi y R⁵ significa alquilo con 2 - 6 átomos de carbono;



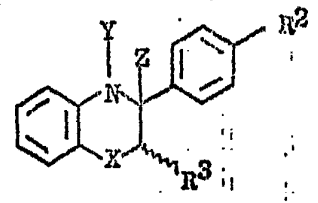
Ic

18 NOV 1964

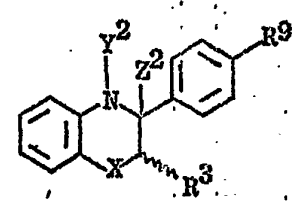
373633

en lo que R^6 significa H, OH, sciloxi con hasta 8 átomos de carbono ó OSO_2Na , R^7 significa H ó CH_3 , R^8 significa H ó OCH_3 , Y^1 significa H, acetilo, benzilo o junto con Z^1 un enlace C-N adicional y Z^1 significa H o junto con Y^1 un enlace C-N adicional;

5.

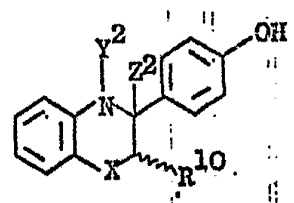


I h



I i

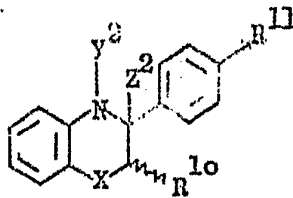
en lo que R^9 significa H ó OH, Y^2 significa H o junto con Z^2 significa un enlace C-N adicional y Z^2 significa H ó junto con Y^2 un enlace C-N adicional;



I j

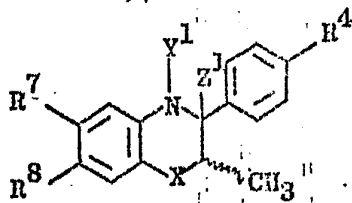
en lo que R^{10} significa CH_3 , C_2H_5 ó $n-C_3H_7$;

373633

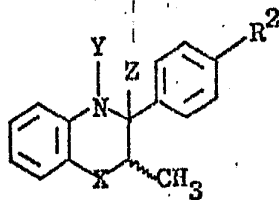


Ik

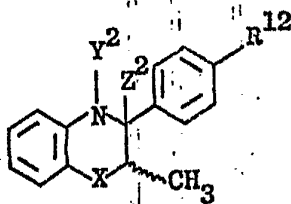
en lo que R^{11} significa OH ó OCH_3 (en caso de que simultáneamente no signifiquen $X = S$, $R^{10} = C_2H_5$ así como Y^2 y Z^2 juntos un enlace C-N adicional);



Il

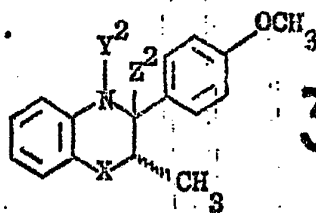


Im



In

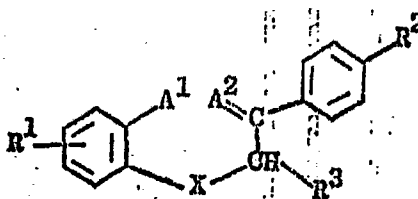
en lo que R^{12} significa H, OH ó OCH_3 ;



373653

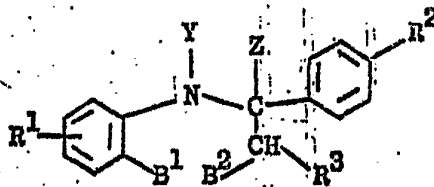
I0

Además es el objeto de la invención un procedimiento para la obtención de 3-aril-benzocinas de fórmula I así como de sus sales de edición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula II



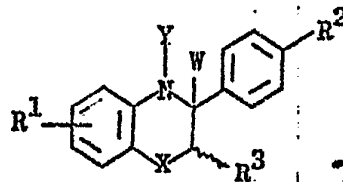
II.

5. en la que A^1 significa NH_2 ó Hal , A^2 significa $=O$, $=S$, $=NH$, (H, NH_2) ó (H, Hal) y Hal significa Cl , Br ó J , donde sin embargo como mínimo uno de los restos A^1 o bien A^2 contiene un átomo de nitrógeno, ó un compuesto de fórmula III



III.

10. en la que B^1 y B^2 significan OH , en caso dado funcionalizado, ó $cepez$ de reacción, SH , en caso dado funcionalizado, $cepez$ de reacción, o uno de estos restos también H ó Hal , se trata con medios ciclizantes, o porque un compuesto de fórmula IV



373633

IV

- en la que W significa OH ó Z, se trate con agentes reductores y/o medios disociadores de agua, o porque en un compuesto que por lo demás corresponde a la fórmula I, pero que sin embargo en lugar de los restos R¹ y/o R² contiene grupos OH funcionalmente modificados, éstos se liberan mediante tratamiento con agentes hidrolizantes o hidrogenolizantes y/o, porque los átomos de hidrógeno existentes en caso dado en un compuesto de fórmula general I en la posición 3 y 4 del anillo escínico, se retiren con agentes deshidrogenizantes y/o los grupos OH libres se eterizen o esterifiquen con agentes alquilizantes o esterificantes y/o un grupo NH se acile mediante tratamiento con agentes acilantes y/o los compuestos de fórmula I se transformen en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.
5. En los compuestos anteriores tienen R¹, R², R³, X, Y y Z los significados indicados. "OH esterificado" significa preferentemente un grupo OH esterificado con un ácido carboxílico alifático, cicloalifático, aromático o heterocíclico, saturado o sin saturar, sustituido o sin sustituir, ó ácido sulfónico, cada vez con hasta 18, preferentemente cada vez con hasta 8 átomos de carbono. Ácidos carboxílicos preferentes son los ácidos grasos con 1 - 18, preferentemente 1 - 6 átomos de carbono, tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido trimetilacético, ácido caprílico, ácido
10. se eterizen o esterifiquen con agentes alquilizantes o esterificantes y/o un grupo NH se acile mediante tratamiento con agentes acilantes y/o los compuestos de fórmula I se transformen en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.
- 15.
- 20.



375033

18

isocaprónico, ácido enéntico, ácido caprílico, ácido pelárgonico, ácido caprílico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, además, el ácido crotonico, ácido oléico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido ciclohexilacético y

5. y ciclohexilpropiónico, ácido benzoico, ácido fenilacético y fenilpropiónico, ácido picolínico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico o ácido furan-2-carboxílico.

Tienen especial importancia aquellos ésteres que contienen un grupo que los hace hidrosolubles, tal como un

10. grupo carboxilo, hidroxilo ó amino, ya que estos - especialmente en forma de las sales estéricas - se pueden emplear para la preparación de soluciones acuosas, que tienen una aplicación terapéutica especialmente buena. Los semiésteres así obtenibles por ejemplo, los hidroxilo- o aminoésteres se derivan, por ejemplo,

15. de los ácidos dicarboxílicos, tales como el ácido oxálico, málico, succínico, maléico, glutérico, dimetilglutérico, edípico, pimélico, acetodicarboxílico, ftálico, tetrahidroftálico, hexahidroftálico o diglicólico, de los ácidos hidroxicarboxílicos, tales como el ácido glicólico o los ácidos aminocarboxílicos, tales como el ácido dietilaminosacético o el ácido

20. asparagínico.

Esteres del ácido sulfónico preferentes son aquellos que se derivan de los ácidos alquilsulfónicos con 1 - 6 átomos de carbono, por ejemplo, el ácido metano- ó etenosulfónico, y

25. los ácidos arilsulfónicos con 6 - 10 átomos de carbono, por ejemplo, el ácido benceno-, p-tolueno-, 1- y 2-naftalinsulfónico.

R^1 o bien R^2 puede significar también un grupo OH

373633



esterificado con un ácido inorgánico, tal como el ácido sulfúrico o fosfórico, así como también un grupo de sal de éster (por ejemplo, la sal sódica) derivada de un éster de estos.

5. La expresión "éster" comprende, dentro del margen de la presente invención, las sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles (especialmente los hidrocloruros) de los ésteres básicamente sustituidos y las sales metálicas (especialmente las sales de metal alcalino, por ejemplo, sodio) y las sales amónicas fisiológicamente compatibles de los ésteres ácidos.
- 10.

- En los restos R^1 y R^2 significa elquilo preferentemente metilo, etilo y n-propilo, alcoxi significa preferentemente metoxi o etoxi. Los restos R^1 y R^2 pueden significar también isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo, terc.butilo, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi o terc.butoxi. R^3 significa preferentemente metilo, etilo ó n-propilo; ulteriores restos típicos que pueden significar R^3 son isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo, terc.butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo o isohexilo.
- 15.

20. Y significa preferentemente H ó, junto con Z, un enlace C-N adicional. Y puede significar además hidrocarburociclo con 1-8 átomos de carbono; especialmente un grupo ciclo derivado de un ácido graso con 1 - 6 átomos de carbono, tal como del ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico o del ácido benzoico.
- 25.

La línea ondulada en las fórmulas I y Ia hasta Io significa que los restos R^3 , R^5 , R^{10} o bien el grupo metilo pueden estar tanto en la posición cis como también en la posi-

373633



ción trans con relación al grupo fenilo. Por lo tanto, para cada compuestos de estas fórmulas son posibles dos isómeros. En el procedimiento de la presente invención se aisló por regla general solamente uno de los dos isómeros, ya que éste se for-

5. me predominantemente. En caso de que se obtengan ambos isómeros estos se pueden separar preferentemente por cristalización fraccionada o mediante métodos cromatográficos. En algunos casos se obtienen productos en los cuales no se ha podido determinar aún exactamente la posición estereo-química del resto R^3 , R^5 , R^{10} o bien del grupo metilo.

El resto R^1 se encuentre preferentemente en la posición 6 ó 7 del anillo benzocínico; también puede estar, sin embargo, en la posición 5 u 8.

15. Todos los productos de partida para la obtención de los benzocinés de fórmula I se pueden formar en caso dado también in situ no aislándolos de la mezcla de reacción sino continuando directamente su reacción e I.

Los benzocinés de fórmula I se obtienen preferentemente por ciclización de los compuestos de fórmulas II ó III.

20. En los compuestos de fórmulas II o bien III se pueden presentar los grupos OH ó bien SH también en forma funcionalizada, capaz de reacción, especialmente en forma de ésteres o éteres. Grupos OH funcionalizados, capaces de reacción, preferentes son el alcenoiloxi inferior con hasta 6 átomos de carbono, tal como acetoxi, propioniloxi, butiriloxi; benciloxi, difenilmetoxi, trifenilmetoxi; tetrahidropirénil-(2)-oxi; terc.butoxi; además el alquilsulfoniloxi con 1 - 6 átomos de carbono, tal como metansulfoniloxi, o arilsulfoniloxi con 6 - 10 átomos
- 25.

373633



de carbono, tal como benceno-, naftalín-6, especialmente, p-toluenosulfoniloxi. Grupos SH funcionalizados, capaces de reacción, preferentes, son el alcenoilmercapto inferior, tal como acetilmercapto; bencilmercapto; SCl.

5. Compuestos de partida preferentes de fórmula II son las aminocetonas (II; $A^1 = NH_2$, $A^2 = O$). Estas se pueden obtener por reducción de las nitrocetonas correspondientes (II, $A^1 = NO_2$, $A^2 = O$), por ejemplo, con hierro o con $SnCl_2$ en ácido clorhídrico/ácido acético; también se pueden obtener por reacción de o-aminofenol (en caso dado sustituido por R^1) con una α -bromoacilofenona (en caso dado sustituido en la posición p por R^2), preferentemente en acetona en presencia de carbonato potásico. Las nitrocetonas (II; $X = O$, $A^1 = NO_2$, $A^2 = O$) se pueden obtener a su vez por reacción de los o-nitrofenoles correspondientes con α -bromoacilofenonas, las nitrocetonas II ($X = S$, $A^1 = NO_2$, $A^2 = O$) por reacción de los sulfocloruros o-nitrofenólicos correspondientes con acilofenonas.
- 10.
- 15.

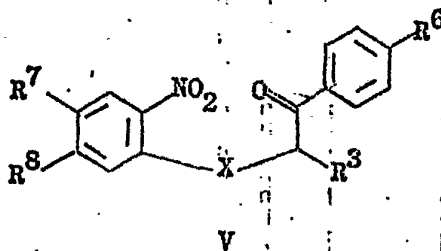
- Además son adecuados como productos de partida, ante todo, las iminas (II; $A^1 = NH_2$, $A^2 = NH$) de las aminocetonas arriba mencionadas [obtenibles, por ejemplo, por reacción de R^3MgBr con benzonitrilos o las iminas correspondientes, reacción con sulfocloruros o-nitrofenólicos o la nitroimina (II; $A^1 = NO_2$, $A^2 = NH$) y reducción], las disiminas [II, $A^1 = NH_2$, $A^2 = (H, NH_2)$]; obtenibles, por ejemplo, por reacción de o-aminofenoles o bien o-aminotiofenoles, en caso dado sustituidos, con un l-amino-l-fenil-2-alcenol, en caso dado sustituido, en solución ácida], las halógenoaminas [II; $A^1 = NH_2$, $A^2 = (H, Hal)$]; obtenibles por reacción de o-aminofenoles o bien o-ami-
- 20.
- 25.

375633



notiofenoles con 1,2-dihalógeno-1-arilalcenos⁷, los halogeno-aminos [II; $A^1 = Hal$, $A^2 = (H, NH_2)$]; obtenibles por reacción de o-halógeno-fenoles o bien o-halógeno-tiofenoles con 1-aril-1-amino-2-alcenos⁷.

5. Una forma de ejecución de la invención, especialmente preferida, consiste en producir in situ una aminocetona de fórmula II ($A^1 = NH_2$, $A^2 = O$) mediante reducción de la nitrocetona de fórmula II correspondiente ($A^1 = NO_2$, $A^2 = O$), por ejemplo, con polvo de hierro en ácido clorhídrico etanólico o con solución ácido clorhídrica de $SnCl_2$; la aminocetona no se aisla sino que se cicliza ya bajo las condiciones de reacción ácidas. Nitrocetonas típicas son aquellas de fórmula V
- 10.



15. en la que R^6 , R^7 y R^8 tienen los significados indicados para la fórmula Ig; se da preferencia a aquellas de fórmula V ($R^7 = R^8 = H$) y V ($R^6 = H, OH$ ó OCH_3 , $R^7 = R^8 = H$).

20. Como productos de partida de fórmula III son especialmente adecuados: los dioles (III; $B^1 = B^2 = OH$) o bien los hidroxitiololes (III; $B^1 = SH$, $B^2 = OH$); obtenibles por reacción de o-amino-fenoles o bien o-amino-tiofenoles con 1-aril-1-bromo-2-alcenos-les); los hidroxitiololes (III; $B^1 = OH$, $B^2 = SH$) o bien los ditioles (III; $B^1 = B^2 = SH$); obtenibles por reacción de o-halógenofenoles o bien o-halógeno-tiofenoles con 1-aril-1-amino-2-

14 -
373633



- alcóholes); los halógeno-fenoles (III; $B^1 = OH$, $B^2 = Hal$; preferentemente obtenibles in situ por reacción de o-aminofenoles sobre l-aril-1,2-dihalogenoalcanos o también por reacción de o-aminofenilacetatos con l-aril-1,2-dihalogenoalcanos, preferentemente en acetona en presencia de K_2CO_3 , y ulterior hidrólisis)
5. los halógeno-tiofenoles (III; $B^1 = SH$, $B^2 = Hal$; obtenibles por reacción de ácidos o-aminobencenosulfónicos con l-aril-1,2-dihalogenoalcanos o los correspondientes ácidos sulfónicos (III; $B^1 = SO_3H$, $B^2 = Hal$), ulterior transformación del grupo sulfónico al sulfocloruro, por ejemplo, con PCl_5 , y reducción del mismo al mercaptano, por ejemplo, con cinc/ HCl); los halógenoalcoholes (III; $B^1 = Hal$, $B^2 = OH$) o bien los halógenomercaptanos (III; $B^1 = Hal$, $B^2 = SH$; obtenibles por reacción de o-halógenoanilinas con l-aril-1-bromo-2-alcóholes o bien l-aril-1-bromo-2-alcantioles); los haluros de azufre arílico (III; $B^1 = SHal$, especialmente SCl , $B^2 = H$; obtenibles, por ejemplo, por reacción de o,o'-diaminodiaril-disulfuros con 2 moles de l-aril-1-bromoalcanos o los o,o'-(l-aril-1-alkilamino)-difenil-disulfuros correspondientes y disociación del puente disulfuro, por ejemplo con cloro en CCl_4 a 0°); los cloruros de azufre arílico (III; $B^1 = H$, $B^2 = SHal$, especialmente SCl ; obtenibles por bromización de bis-(l-aril-2-alkil)-disulfuros o bis-(l-aril-1-bromo-2-alkil)-disulfuros, reacción con 2 moles de una arilamina y disociación del puente disulfuro, por ejemplo, con cloro en tetraclorocarbono).
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Los compuestos de las fórmulas II o bien III se pueden ciclizar a las benzocinas de fórmula I, ante todo por reacción de catalizadores básicos o ácidos. Preferentemente se

373633



- empleen como catalizadores los alcalis tales como NaOH o KOH, NaNH_2 , NaNH , sales de reacción básica, tales como el acetato sódico o potásico, el carbonato sódico o potásico, las bases orgánicas tales como la tetrametilguanidina, el hidróxido benzotrimetilamónico, los ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido polifosfórico; los ácidos sulfónicos orgánicos, tales como el ácido toluenosulfónico o el ácido camfer sulfónico, los ácidos Lewis, tales como AlCl_3 , ZnCl_2 , las sales ácidas, tales como KHSO_4 .

- La ciclización se puede realizar en presencia de un disolvente inerte adicional, por ejemplo, en presencia de un alcohol inferior, tal como metanol, etanol; de un éter, tal como dioxano, tetrahidrofurano, de un éster, tal como acetato de etilo; de un ácido carboxílico, tal como ácido acético; de un hidrocarburo, tal como tetralina, benceno, tolueno; de un hidrocarburo clorado, tal como cloruro metilénico, cloroformo, en caso dado también en mezcla de estos disolventes entre sí. También es posible emplear un exceso del agente de ciclización como disolvente. La ciclización se efectúa a temperaturas entre unos 0 y 200° , por regla general y a temperatura ambiente; se puede acelerar mediante calentamiento, en caso dado hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. El tiempo de reacción osciende desde algunos minutos hasta varios días.

- Las condiciones de ciclización preferentes dependen de la constitución de los productos de partida. Así se ciclizan las aminocetonas y sus imines (II; $A^1 = \text{NH}_2$, $A^2 = \text{O}$ ó NH) preferentemente en medio ácido, por ejemplo, hirviendo durante ve-

373633



- rias horas con ácido clorhídrico acuoso, acuoso-alcohólico o alcohólico ó ácido sulfúrico. Lo mismo vale para el cierre de anillo de los merceptenos (III, $B^1 = OH$ ó SH , $B^2 = SH$), que bajo condiciones ácidas disocian 1 mol de H_2S formándose éteres o bien tioéteres cíclicos. Las diaminas \overline{II} , $A^1 = NH_2$, $A^2 = (H, NH_2)$ se ciclizan preferentemente calentándolas en presencia de cantidades catalíticas de yodo, sin disolvente, a temperaturas entre 50 y 250° , preferentemente a una temperatura poco por encima del punto de fusión de la diamina.
- 5.
10. Las halógenoaminas \overline{II} ; $A^1 = NH_2$, $A^2 = (H, Hal)$, los halógenofenoles (III; $B^1 = OH$, $B^2 = Hal$) y los halógenotiofenoles (III; $B^1 = SH$, $B^2 = Hal$) se pueden ciclizar preferentemente por reacción con catalizadores básicos ya que de ellos se disocia durante la ciclización una molécula de hidrógeno halogenado. También las halógenoaminas \overline{II} ; $A^1 = Hal$, $A^2 = (H, NH_2)$ y los alcoholes halogenados o bien los halógenomerceptenos (III; $B^1 = Hal$, $B^2 = OH$ ó SH) se hacen reaccionar preferentemente con ayuda de catalizadores básicos, pero bajo condiciones más fuertes que las halógenoaminas antes mencionadas; como agentes de ciclización se emplean para estos productos de partida convenientemente las bases fuertes, tales como KOH , NaH , $NaNH_2$.
- 15.
20. Las aminas de fórmula III, en las cuales $B^1 = OH$ ó SH y $B^2 = OH$, se pueden ciclizar por reacción con dicitclohexilcarbodiimida, preferentemente en cloruro metilénico.
25. Los haluros de azufre arílico (III; $B^1 = SHal$, $B^2 = H$; Y y Z significan preferentemente un enlace doble) se pueden ciclizar a las benzotiacinas deseadas calentando sin la adi-

18 NOV. 1953

373633

- ción de un catalizador y sin disolvente a temperaturas entre 60 y 140°, preferentemente entre 90 y 110°; sin embargo también se pueden dejar reposar durante algún tiempo a temperatura ambiente en presencia de un disolvente inerte o calentar durante breve tiempo, en caso dado hasta el punto de ebullición del disolvente, con lo que se realiza con facilidad la ciclización bajo disociación de un mol. de hidrógeno clorado. Como disolventes son en este caso especialmente adecuados los hidrocarburos clorados, ante todo el tricloroetileno.
- 5.
10. La ciclización de los haluros de azufre aralkílico (III; B¹ = H, B² = SHal) se logra bajo las condiciones de una reacción de Friedel-Crafts en presencia de ácidos Lewis, preferentemente cloruro de aluminio.
15. Los benzocinas de fórmula I se pueden obtener también por reducción o deshidrogenación de los compuestos de fórmula IV.
20. Por ejemplo conduce la hidrogenación catalítica o una reducción con hidruros de metal complejos de benzocinas o bien benzotiacinas de fórmula Ia o bien Ic a benzomorfolinas o bien benzotiomorfolinas de fórmulas Ib o bien Id (Y = H). Como catalizadores para la hidrogenación son adecuados, por ejemplo, los catalizadores de metal noble, de níquel y de cobalto, así como también de óxido de cobre-cromo. Los catalizadores de metal noble se pueden presentar como catalizadores
25. de soporte, tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, carbonato de calcio o carbonato de estroncio, como catalizadores de óxido, tal como, por ejemplo, óxido de platino o como catalizadores de metal de partículas finas. Los catalizadores de níquel



375633

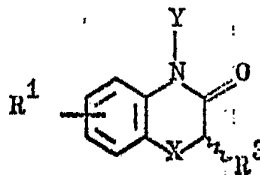
- y de cobalto se empleen convenientemente como metales Raney, el níquel también sobre tierra de infusorios o piedra pómez como soporte. La hidrogenación se puede realizar a temperatura ambiente y presión normal o también a temperatura más elevada
5. y/o bajo presión más elevada. Preferentemente se trabaje a presiones entre 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre -80 y $+150^{\circ}$. Convenientemente se efectúe la reacción en presencia de un disolvente, tal como metanol, etanol, isopropanol, terc.butanol, acetato de etilo, dioxano, ácido acético glacial, tetra-
10. hidrofurano y agua. En algunos casos se recomienda una adición de cantidades catalíticas de ácido mineral, por ejemplo, de ácido clorhídrico o sulfúrico. Para la hidrogenación se puede emplear la base libre IV (Y y W = enlace doble ó Y = H, W = OH) o también una sal de esta base. Preferentemente se trabaje a
15. presión normal interrumpiendo la hidrogenación después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada. Si se emplean productos de partida de fórmula IV en los que grupos hidroxifenólicos estén protegidos por grupos bencilo, entonces se pueden retirar estos grupos protectores durante la hidrogenación.
20. Como agentes de reducción se pueden emplear además los hidruros de metal complejos, tales como, ante todo, LiAlH_4 y NaBH_4 , en caso dado bajo adición de catalizadores, tales como BF_3 , AlCl_3 ó LiBr . Estas reducciones se efectúan convenientemente en presencia de un disolvente inerte, tal como éter, tetra-
25. hidrofurano, etilenglicoldimetiléter o, especialmente, piridina; al emplear NaBH_4 se puede trabajar también en soluciones acuosas o alcohólicas. La reducción se efectúa ventajosamente



373633

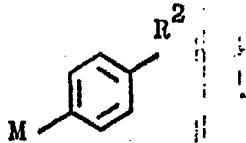
entre -80° y el punto de ebullición del disolvente, especialmente entre 0 y 100° . Los complejos de metal formados se pueden descomponer, por ejemplo, con éter húmedo o con una solución acuosa de NH_4Cl .

- 5. Los compuestos hidroxí de fórmula IV ($W = \text{OH}$) se obtienen especialmente por reacción de un compuesto de fórmula VI



VI

con un compuesto organometálico de fórmula VII



VII

- 10. en la que M significa Li o el grupo MgH , preferentemente MgBr , en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, convenientemente bajo el calor de ebullición.

- 15. Los lactamas VI se obtienen, por ejemplo, por reacción de un o-nitrofenol o bien o-nitrotiofenol con un α -bromo alcanoato de etilo de fórmula $\text{R}^3\text{-CHBr-COOC}_2\text{H}_5$ el α -(o-nitrofenoxi)- o bien α -(o-nitrofenilmercapto)-alcanoato de etilo y reducción de éste con polvo de hierro en metanol acuoso, con lo que se presenta saponificación y cierre de anillo a VI.

- 20. El grupo hidroxí en IV ($W = \text{OH}$) se puede retirar fácilmente en forma hidrogenolítica, por ejemplo, en carbón -pe- ladio a temperatura ambiente.

Sp

373633



- También es posible tratar los compuestos hidroxilados de fórmula IV ($W = OH$) con medios disociadores de agua, obteniéndose así benzocinas de las fórmulas Ia o bien Ic. La deshidratación se efectúa muy fácilmente, por ejemplo, ya en la elaboración ácida de la mezcla de reacción obtenida al reaccionar VI con VII, con ácido clorhídrico o solución de cloruro amónico. En caso de aislar los compuestos hidroxilados IV ($W = OH$), se pueden emplear también los agentes de deshidratación usuales para la disociación de agua, por ejemplo, H_2SO_4 , HBr , $KHSO_4$, ácido p-toluenosulfónico, ácido oxálico, P_2O_5 , $POCl_3$, $ZnCl_2$, cloruro acético, dicitclohexil-carbodiimida, bajo las condiciones descritas en la literatura, empleadas generalmente para la deshidratación.
- 5.
- 10.

- En un compuesto que por lo demás corresponde a la fórmula I, pero que en lugar de los restos R^1 y/o R^2 contiene grupos OH funcionalmente modificados, se pueden volver a liberar estos por hidrólisis o reducción. Por ejemplo, los grupos hidroxilados esterificados o protegidos como tetrahidropiranyl- o benziléter, se pueden hidrolizar en medio básico, neutro o ácido. Como bases entran preferentemente en consideración el hidróxido sódico o potásico acuoso, acuoso-alcohólico o alcohólico, como ácidos, entre todo, el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico. Los grupos benziloxi se pueden disociar hidrogenolíticamente.
- 15.
- 20.

- Además, en un compuesto de fórmula I ($Y = Z = H$) se pueden retirar los átomos de hidrógeno en las posiciones 3 y 4 del anillo azínico con agentes deshidrogenizantes, obteniéndose las benzocinas de las fórmulas Ia y Ic. Esta deshidro-
- 25.



373633

5. generación se efectúa muy fácilmente, por ejemplo, ya al dejar reposar una solución del compuesto I ($Y = X = H$) en la atmósfera o pasando aire u oxígeno a través de una solución de éstos. Como disolventes son adecuados los inertes usuales, preferentemente los alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol o isopropanol. La deshidrogenación se logra a temperaturas entre 0° y 120° , preferentemente entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado.

10. La deshidrogenación se puede lograr también por reacción con otros agentes de oxidación suaves, por ejemplo, con ayuda de PtO_2 , PdO_2 , $FeCl_3$, nitrobenzono o $K_3Fe(CN)_6$ bajo las condiciones descritas en la literatura para tales deshidrogenaciones.

15. Es posible alquilar o esterificar los grupos hidroxil libres en caso de existir en el producto obtenido.

20. La eterización se puede realizar, por ejemplo, por reacción con haluros alquílicos, sulfatos alquílicos o ésteres de alquilo inferior en presencia de alcali, por ejemplo hidróxido o carbonato sódico o potásico, pudiendo estar presente uno de los disolventes inertes usuales. En forma correspondiente se pueden reaccionar los compuestos de partida, por ejemplo, con haluros, p-toluenosulfonatos o sulfatos de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, ó con los alcoholes correspondientes. Como haluros son adecuados los cloruros, los bromuros y los yoduros. Se puede partir, por ejemplo, de los fenolatos de metal alcalino correspondientes y reaccionar estos con haluros alquílicos, preferentemente en acetona en presencia de carbonato potásico. Pero también es posible reaccionar los

25.



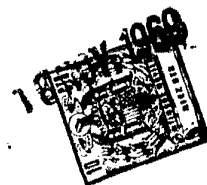
373633

fenoles libres con los alcoholes correspondientes en presencia de catalizadores ácidos, tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico.

5. Una esterificación de los grupos hidroxí se puede efectuar, por ejemplo, mediante calentamiento con un anhídrido o haluro del ácido acético, propiónico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, caprónico, benzoico, nicotínico o isonicotínico, ventajosamente en presencia de una base tal como piridina o de una sal alcalina del ácido correspondiente o también
10. de una reducida cantidad de un ácido mineral, tal como el ácido sulfúrico o ácido clorhídrico. Para la preparación de los ésteres del ácido sulfúrico y del ácido fosfórico de los compuestos de fórmula I, que contienen como mínimo un grupo OH, se reaccionan estos con ácido sulfúrico, ácido fosfórico o un derivado de estos ácidos adecuado para la esterificación, trabajándose según los métodos conocidos por la literatura.
- 15.

- También es posible efectuar la reacción con un derivado del ácido sulfúrico o bien del ácido fosfórico en el cual uno o dos grupos hidroxí estén bloqueados y, en los ésteres así
20. obtenidos retirar los grupos protectores existentes a continuación en forma hidrolítica o hidrogenolítica. Finalmente se pueden transformar los ésteres del ácido sulfúrico o bien del ácido fosfórico obtenidos, mediante tratamiento con bases, en sus sales metálicas o amónicas fisiológicamente compatibles.

25. En caso deseado se puede acilar el grupo NH en un compuesto de fórmula I (Y = H), por ejemplo, mediante reacción con un anhídrido o haluro (por ejemplo, el cloruro o bromuro) de un ácido carboxílico que posea 1 - 8 átomos de carbono, tal



373633

como el ácido acético, propiónico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, caprílico, enántico, benzoico, caprílico, o-, m- ó p-toluenosulfónico, a temperaturas entre 0 y 200°, preferentemente entre 20 y 120°, en presencia o bajo ausencia de un disolvente inerte.

5.

Finalmente es posible transformar las benzacinas de fórmula I, mediante tratamiento con ácidos, en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles. Para esta reacción entran aquellos ácidos en consideración que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así se pueden emplear los ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, por ejemplo, los ácidos

10.

carboxílicos o sulfónicos mono- o polibásicos, alifáticos, alifáticos, aromáticos y heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el

15.

ácido pivalico, el ácido dietilacético, el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido pimélico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido láctico, el ácido tártrico, el ácido málico, los ácidos aminocarboxílicos, el ácido

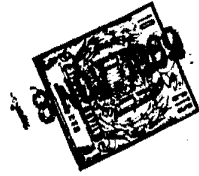
20.

sulfamínico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilpropiónico, el ácido cítrico, el ácido glucoico, el ácido ascórbico, el ácido isonicotínico, el ácido metenosulfónico, los ácidos naftalín-mono- y -disulfónicos, tales como el ácido clorhídrico o bromhídrico, o los ácidos fosfóricos, tales como el ácido ortofosfórico.

25.

Los nuevos compuestos se pueden emplear en mezcla con excipientes sólidos y/o líquidos en la medicina humana y veterinaria. Como sustancias excipiente entran aquellos productos en consideración, orgánicos e inorgánicos, que son adecuados para administración parenteral, enteral o topical y que no

373633



- reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, glicoles polietilénicos, gelatinas, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, coles-
terina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las
5. soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acu-
sas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados. Para
la aplicación enteral son además adecuadas las tabletas, las
grageas, los jarabes o jugos, para la aplicación topical los
ungüentos, cremas o polvos. Los preparados indicados pueden
10. estar en caso dado esterilizados o mezclados con adyuvantes, ta-
les como agentes de conservación, estabilización o humectación,
sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón,
colorantes, saponantes y/o aromatizantes.

15. Las sustancias según la presente invención se apli-
can preferentemente en una dosificación de 1 hasta 500 mg por
unidad de dosificación.

Las temperaturas se indican en los ejemplos siguien-
tes en grados centígrados.

373633



Ejemplo 1

5. e) Una solución de 6,02 g de α -(o-nitrofenoxi)-p-metoxipropiofenona (p.f. 129 - 130°; obtenible de α -bromo-p-metoxipropiofenona y la sal potásica del o-nitrofenol en acetona en presencia de carbonato potásico) en 375 cc de etanol al 70 % se mezcla con 5 g de polvo de hierro y se calienta hasta ebullición. Bajo agitación se gotean 0,32 cc de ácido clorhídrico concentrado en 5 cc de etanol al 70 % y la mezcla se hierve durante 6 horas. Después de enfriar se separa por filtración, el filtrado se concentra y se reparte entre agua y cloroformo. La fase cloroformica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtiene la 2-metil-3-anisil-2H-1,4-benzoxacina, p.f. 124 - 125° (en éter).

En forma análoga se obtiene:

15. de la α -(3-metoxi-6-nitro-fenoxi)-p-metoxipropiofenona (p.f. 104 - 106°; obtenible de la sal potásica del 3-metoxi-6-nitrofenol y α -bromo-p-metoxipropiofenona): la 2-metil-3-anisil-7-metoxi-2H-1,4-benzoxacina;
20. del p-benciloxipropiofenon- α -o-nitrofeniléter: la 2-metil-3-p-benciloxifenil-2H-1,4-benzoxacina;
- del p-hidroxipropiofenon- α -o-nitrofeniléter: la 2-metil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benzoxacina;
- de la α -(2-nitrofenoxi)-butirofenona: la 2-etil-3-fenil-2H-1,4-benzoxacina;
25. de la α -(3-metoxi-6-nitro-fenoxi)-butirofenona: la 2-etil-3-fenil-7-metoxi-2H-1,4-benzoxacina;
- de la α -(2-nitrofenoxi)-p-benciloxi-butirofenona: la 2-etil-



373633

3-p-benciloxifenil-2H-1,4-benzoxacina;

de la α -(2-nitrofenoxi)-p-hidroxi-butirofenona: la 2-etil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benzoxacina.

5. b) 2,53 g de 2-metil-3-anisil-2H-1,4-benzoxacina se disuelven en 100 cc de metanol y se hidrogena con 0,5 g de Pd/C al 5 %. Después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada se separa por filtración y se evapora. Se obtiene la 2-metil-3-anisil-1,4-benz-morfolina, p.f. 64° (en éter/éter de petróleo).

10. En forma análoga se obtienen por hidrogenación de las 2H-1,4-benzoxacinas correspondientes:

la 2-metil-3-anisil-7-metoxi-1,4-benzmorfolina,

la 2-metil-3-p-hidroxifenil-1,4-benzmorfolina,

la 2-etil-3-fenil-1,4-benzmorfolina,

15. la 2-etil-3-fenil-7-metoxi-1,4-benzmorfolina,

la 2-etil-3-p-hidroxifenil-1,4-benzmorfolina.

Ejemplo 2

20. a) 3,91 g de potasio se disuelven en 100 cc de etanol absoluto. Se evapora, el residuo se disuelve en 100 cc de tetrahidrofurano, se mezcla con 10,9 g de o-aminofenol y bajo agitación se gotea una solución de 30,8 g de 1-anisil-1,2-dibromo-propano. Después de hervir durante 4 horas - formándose intermedariamente probablemente el 1-anisil-1-bromo-2-(o-aminofenoxi)-propano, que no se sista - se evapora, el residuo se reparte entre cloroformo y agua, la fase cloroformica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se vuelve a evaporar.

25.

373633



El residuo se cromatografía con cloroformo en gel de sílice y se obtiene la 2-metil-3-*o*-nisil-1,4-benzmorfolina, p.f. 64° (en éter/éter de petróleo).

En forma análoga se obtienen:

5. del 1-fenil-1,2-dibromo-butano: la 2-etil-3-fenil-1,4-benzmorfolina;

del 1-*p*-benciloxifenil-1,2-dibromo-propeno: la 2-metil-3-*p*-benciloxifenil-1,4-benzmorfolina;

10. del 1-*p*-benciloxifenil-1,2-dibromo-butano: la 2-etil-3-*p*-benciloxifenil-1,4-benzmorfolina.

b) 1 g de 2-metil-3-*o*-nisil-1,4-benzmorfolina se hierve en 10 cc de nitrobenzoceno durante 30 minutos. Se retira el nitrobenzoceno con vapor de agua, se extrae con cloroformo, la fase cloroformica se lava con agua, se evapora y se obtiene la 2-metil-3-*o*-nisil-2H-1,4-benzoxacina, p.f. 124 - 125° (en éter).

15.

En forma análoga se obtiene de la 2-etil-3-fenil-1,4-benzmorfolina con nitrobenzoceno la 2-etil-3-fenil-2H-1,4-benzoxacina.

c) 0,5 g de 2-metil-3-*p*-benciloxifenil-1,4-benzmorfolina se agitan en 100 cc de metanol en presencia de 0,2 g de carbón-paladio al 5 % con hidrógeno a temperatura ambiente y presión normal. Después de separar por filtración y evaporar se obtiene la 2-metil-3-*p*-hidroxifenil-1,4-benzmorfolina.

20.

En forma análoga se obtiene de la 2-etil-3-*p*-benciloxifenil-1,4-benzmorfolina por hidrogenólisis la 2-etil-3-*p*-hidroxifenil-1,4-benzmorfolina.

25.

373633



Ejemplo 3

5. e) 15 g de α -(o-nitrofenilmercapto)-p-metoxipropiofenona (p.f. 94 - 95^o, en metanol; obtenible de cloruro o-nitrobenzenosulfenilico y p-metoxipropiofenona en cloruro etilénico), se hierven durante 6 horas con 150 cc de una solución SnCl₂ (preparada por introducción de hidrógeno clorado seco en una suspensión de 200 g de SnCl₂.2H₂O en 380 cc de ácido acético). Se enfría, se pone alcalino con lejía sódica diluida y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se lava con agua, se evapora y el residuo se cromatografía con cloroformo en gel de sílice. Se obtiene la 2-metil-3-anisil-2H-1,4-benzotiazina, p.f. 72 - 74^o (en metanol).

10.

En forma análoga se obtienen:

15. de la α -(o-nitrofenilmercapto)-propiofenona: la 2-metil-3-fenil-2H-1,4-benzotiazina;
- de la α -(o-nitrofenilmercapto)-p-metil-propiofenona: la 2-metil-3-p-tolil-2H-1,4-benzotiazina;
- de la α -(o-nitrofenilmercapto)-p-etil-propiofenona: la 2-metil-3-p-etilfenil-2H-1,4-benzotiazina;
20. de la α -(o-nitrofenilmercapto)-p-isopropil-propiofenona: la 2-metil-3-p-isopropilfenil-2H-1,4-benzotiazina;
- de la α -(o-nitrofenilmercapto)-p-isobutil-propiofenona: la 2-metil-3-p-isobutilfenil-2H-1,4-benzotiazina;
25. de la α -(2-nitro-4-metil-fenilmercapto)-p-metoxi-propiofenona (p.f. 74 - 75^o): la 2,6-dimetil-3-anisil-2H-1,4-benzotiazina, p.f. 117 - 118^o(metanol);
- de la α -(2-nitro-5-metoxi-fenilmercapto)-p-metoxi-propiofenona:



373633

- la 2-metil-3-*o*-nisil-7-metoxi-2H-1,4-benztiacina;
- de la α -(*o*-nitrofenilmercapto)-*p*-benciloxibutirofenona: la 2-etil-3-*p*-benciloxifenil-2H-1,4-benztiacina;
- de la α -(*o*-nitrofenilmercapto)-butirofenona: la 2-etil-3-fenil-2H-1,4-benztiacina;
5. de la α -(*o*-nitrofenilmercapto)-*p*-metil-butirofenona: la 2-etil-3-*p*-tolil-2H-1,4-benztiacina;
- de la α -(*o*-nitrofenilmercapto)-*p*-etil-butirofenona: la 2-etil-3-*p*-etilfenil-2H-1,4-benztiacina;
10. de la α -(*o*-nitrofenilmercapto)-*p*-isopropil-butirofenona: la 2-etil-3-*p*-isopropilfenil-2H-1,4-benztiacina;
- de la α -(*o*-nitrofenilmercapto)-*p*-isobutil-butirofenona: la 2-etil-3-*p*-isobutilfenil-2H-1,4-benztiacina;
- de la α -(2-nitro-4-metil-fenilmercapto)-*p*-benciloxi-butirofenona: la 2-etil-3-*p*-benciloxifenil-6-metil-2H-1,4-benztiacina;
15. de la α -(2-nitro-5-metoxi-fenilmercapto)-*p*-benciloxibutirofenona: la 2-etil-3-*p*-benciloxifenil-7-metoxi-2H-1,4-benztiacina.
- b) Una solución de 5 g de 2-metil-3-*o*-nisil-2H-1,4-benztiacina en 820 cc de éter absoluto se mezclan con una suspensión de 2,9 g de LiAlH_4 en 80 cc de éter y se agita durante 6 horas a 20°. Después de agregar 65 cc de lejía potásica al 10 % se separa por filtración, la fase etérica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se evapora y el residuo de cromatografía con cloroformo en gel de sílice. Se obtiene
25. la 2-metil-3-*o*-nisil-1,4-benztiomorfolina, p.f. 78 - 80° (en metanol).

En forma análoga se obtienen de las benztiacinas

373633



correspondientes:

- la 2,6-dimetil-3-anisil-1,4-benztiomorfolina (aceite; hidroclo-
ruro, p.f. 222 - 223^o),
la 2-metil-3-anisil-7-metoxi-1,4-benztiomorfolina,
5. la 2-etil-3-p-benciloxifenil-1,4-benztiomorfolina,
la 2-etil-3-p-benciloxifenil-6-metil-1,4-benztiomorfolina,
la 2-etil-3-p-benciloxifenil-7-metoxi-1,4-benztiomorfolina.

- c) 5 g de 2,6-dimetil-3-anisil-1,4-benztiomorfolina se
calientan con 15 cc de anhídrido acético durante 4 horas a 100^o
10. la mezcla se enfría, se vierte en agua, se calienta durante 10
minutos a 70^o, se enfría y se extrae con cloroformo. Los extrac-
tos cloroformicos se lavan con solución de bicarbonato sódico
y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El aceite
obtenido se limpia cromatográficamente en placas. Se obtiene la
15. 2,6-dimetil-3-anisil-4-acetil-1,4-benztiomorfolina del p.f.
104 - 105^o.

En forma análoga se obtienen:

- de la 2-etil-3-p-benciloxifenil-6-metil-1,4-benztiomorfolina:
la 2-etil-3-p-benciloxifenil-4-acetil-6-metil-1,4-benztiomor-
20. folina;
así como con cloruro benzóico en dioxano:
la 2,6-dimetil-3-anisil-4-benzoil-1,4-benztiomorfolina, p.f.
118^o;
la 2-etil-3-p-benciloxifenil-4-benzoil-6-metil-1,4-benztiomor-
25. folina.

En forma análoga se obtienen de las correspondientes
1,4-benzmorfolinas o bien 1,4-benztiomorfolinas con haluros o



373633

anhidridos de ácidos adecuados:

- le 2-metil-3-anisil-4-acetil-1,4-benzmorfolina,
- le 2-metil-3-anisil-4-propionil-1,4-benzmorfolina,
- le 2-metil-3-anisil-4-butiril-1,4-benzmorfolina,
- 5. le 2-metil-3-anisil-4-benzoil-1,4-benzmorfolina,
- le 2-metil-3-anisil-4-acetil-1,4-benztiomorfolina,
- le 2-metil-3-anisil-4-propionil-1,4-benztiomorfolina,
- le 2-metil-3-anisil-4-butiril-1,4-benztiomorfolina,
- le 2-metil-3-anisil-4-caproil-1,4-benztiomorfolina,
- 10. le 2-metil-3-anisil-4-octanoil-1,4-benztiomorfolina;
- le 2-metil-3-anisil-4-benzoil-1,4-benztiomorfolina,
- le 2-etil-3-p-benciloxifenil-4-acetil-1,4-benzmorfolina,
- le 2-etil-3-p-benciloxifenil-4-propionil-1,4-benzmorfolina,
- le 2-etil-3-p-benciloxifenil-4-butiril-1,4-benzmorfolina,
- 15. le 2-etil-3-p-benciloxifenil-4-benzoil-1,4-benzmorfolina,
- le 2-etil-3-p-benciloxifenil-4-acetil-1,4-benztiomorfolina,
- le 2-etil-3-p-benciloxifenil-4-propionil-1,4-benztiomorfolina,
- le 2-etil-3-p-benciloxifenil-4-butiril-1,4-benztiomorfolina,
- le 2-etil-3-p-benciloxifenil-4-caproil-1,4-benztiomorfolina,
- 20. le 2-etil-3-p-benciloxifenil-4-octanoil-1,4-benztiomorfolina,
- le 2-etil-3-p-benciloxifenil-4-benzoil-1,4-benztiomorfolina.

Ejemplo 4

- a) 15 g de d-(o-nitrofenilmercapto)-p-hidroxipropiofenona (p.f. 159 - 160°; obtenible por reacción de cloruro o-nitrobencenosulfónico con p-acetoxipropiofenona, saponificándose simultáneamente el grupo acetoxi) se hierven durante 6 horas con 150 cc de una solución de SnCl₂ (obtenida según el
- 25.



373633

ejemplo 3). Se enfría, las sales de estaño se separan por filtración y el filtrado se agita en unos 1,5 l de agua de hielo con lo que se separa el hidrocioruro de la 2-metil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benztiacina; p.f. 277° (en ácido acético).

5. En forma análoga se obtienen:
- de la α -(2-nitro-5-metoxifenilmercapto)-p-hidroxi-propiofenona: el hidrocioruro de la 2-metil-3-p-hidroxifenil-7-metoxi-2H-1,4-benztiacina;
- de la α -(o-nitrofenilmercapto)-p-hidroxi-butirofenona (p.f. 136 - 138°): el hidrocioruro de la 2-etil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benztiacina, p.f. 264 - 266°;
- de la α -(o-nitrofenilmercapto)-p-hidroxi-valerofenona (p.f. 120 - 122°): el hidrocioruro de la 2-n-propil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benztiacina, p.f. 225 - 227°;
15. de la α -(o-nitrofenilmercapto)-n-pentil-(p-hidroxifenil)-cetona: el hidrocioruro de la 2-n-butil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benztiacina;
- de la α -(o-nitrofenilmercapto)-3-metil-butyl-(p-hidroxifenil)-cetona: el hidrocioruro de la 2-isobutil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benztiacina;
20. de la α -(o-nitrofenilmercapto)-n-hexil-(p-hidroxifenil)-cetona: el hidrocioruro de la 2-n-pentil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benztiacina;
- de la α -(o-nitrofenilmercapto)-n-heptil-(p-hidroxifenil)-cetona:
25. de la α -(o-nitrofenilmercapto)-n-heptil-(p-hidroxifenil)-cetona: el hidrocioruro de la 2-n-hexil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benztiacina;
- de la α -(2-nitro-5-metoxifenilmercapto)-p-hidroxi-butirofenona: el hidrocioruro de la 2-etil-3-p-hidroxifenil-7-metoxi-2H-



373633

1,4-benztiacina.

- b) Se disuelven 10 g de hidrocloreto de la 2-metil-3-(p-hidroxifenil)-2H-1,4-benztiacina en 50 cc de piridina, se agregan 2 g de NaBH_4 y se agita durante unas 3 horas a 50° .
5. Se agregan entonces otros 1,2 g de NaBH_4 y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después se vierte la solución en agua, se extrae con cloroformo, el extracto cloroformico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se evapora, se cromatografía con benceno en gel de sílice y se obtiene la 2-metil-3-p-hidroxifenil-1,4-benztiomorfolina, p.f. $174 - 175^\circ$ (en benceno/éter de petróleo).
10. En forma análoga se obtiene de las benztiacinas correspondientes:
- la 2-etil-3-p-hidroxifenil-1,4-benztiomorfolina, p.f. $152-154^\circ$;
15. la 2-n-propil-3-p-hidroxifenil-1,4-benztiomorfolina, p.f. $116 - 117^\circ$;
- la 2-n-butil-3-p-hidroxifenil-1,4-benztiomorfolina;
- la 2-isobutil-3-p-hidroxifenil-1,4-benztiomorfolina;
- la 2-n-pentil-3-p-hidroxifenil-1,4-benztiomorfolina;
20. la 2-n-hexil-3-p-hidroxifenil-1,4-benztiomorfolina;
- la 2-metil-3-p-hidroxifenil-7-metoxi-1,4-benztiomorfolina;
- la 2-etil-3-p-hidroxifenil-7-metoxi-1,4-benztiomorfolina.
- c) 255 mg de 2-metil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benztiacina se disuelven en 2 cc de lejía sódica 1n y se mezcla con una solución de 180 mg de sulfato dimetilico en poco éter. Se agita durante la noche, se agrega cloroformo, se separa, el extracto
- 25.

373633



se evapora y se obtiene la 2-metil-3-anisil-2H-1,4-benztiacina, p.f. 72 - 74°.

5. d) 255 mg de 2-metil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benztiacina se hierven durante 24 horas con 0,5 cc de yoduro metálico y 0,1 g de carbonato potásico anhídrico en 5 cc de acetona seca. Se separa por filtración, se evapora, el residuo se cromatografía con cloroformo en gel de sílice y se obtiene la 2-metil-3-anisil-2H-1,4-benztiacina, p.f. 72 - 74°.

10. En forma análoga se obtienen por reacción de los fenoles libres correspondientes con los cloruros, bromuros o yoduros alquílicos correspondientes:

- la 2-metil-3-p-etoxifenil-2H-1,4-benztiacina,
la 2-metil-3-p-propoxifenil-2H-1,4-benztiacina,
la 2-metil-3-p-isopropoxifenil-2H-1,4-benztiacina,
15. la 2-metil-3-p-n-butoxifenil-2H-1,4-benztiacina,
la 2-metil-3-p-isobutoxifenil-2H-1,4-benztiacina,
la 2-metil-3-p-benciloxifenil-2H-1,4-benztiacina.

20. e) 4 g de 2-metil-3-p-hidroxifenil-1,4-benztiomorfolina se agitan durante 17 horas a temperatura ambiente con 40 cc de piridina y 2 g de cloruro del ácido nicotínico. Se vierte a continuación en agua, se aspira, se lava con agua y se obtiene la 2-metil-3-p-nicotinoiloxifenil-1,4-benztiomorfolina, p.f. 178 - 179° (en acetona).

25. En forma análoga se obtiene por reacción de los fenoles libres correspondientes con los cloruros o anhídridos de ácidos correspondientes:

- la 2-metil-3-p-acetoxifenil-2H-1,4-benzoxacina,



373633

- 1a 2-metil-3-p-acetoxifenil-1,4-benzmorfoline,
- 1a 2-metil-3-p-acetoxifenil-2H-1,4-benztiacina,
- 1a 2-metil-3-p-acetoxifenil-1,4-benztiomorfolina,
- 1a 2-metil-3-p-acetoxifenil-7-metoxi-2H-1,4-benztiacina,
- 5. 1a 2-metil-3-p-acetoxifenil-7-metoxi-1,4-benztiomorfolina,
- 1a 2-metil-3-p-nicotinoiloxifenil-2H-1,4-benzoxacina,
- 1a 2-metil-3-p-nicotinoiloxifenil-1,4-benzmorfoline,
- 1a 2-metil-3-p-nicotinoiloxifenil-2H-1,4-benztiacina,
- 1a 2-metil-3-p-nicotinoiloxifenil-7-metoxi-2H-1,4-benztiacina,
- 10. 1a 2-metil-3-p-nicotinoiloxifenil-7-metoxi-1,4-benztiomorfolina
- 1a 2-metil-3-p-isonicotinoiloxifenil-2H-1,4-benzoxacina,
- 1a 2-metil-3-p-isonicotinoiloxifenil-1,4-benzmorfoline,
- 1a 2-metil-3-p-isonicotinoiloxifenil-2H-1,4-benztiacina,
- 1a 2-metil-3-p-isonicotinoiloxifenil-1,4-benztiomorfolina,
- 15. 1a 2-metil-3-p-isonicotinoiloxifenil-7-metoxi-2H-1,4-benztiacina,
- 1a 2-metil-3-p-isonicotinoiloxifenil-1-metoxi-1,4-benztiomorfolina,
- 1a 2-etil-3-p-acetoxifenil-2H-1,4-benzoxacina,
- 20. 1a 2-etil-3-p-acetoxifenil-1,4-benzmorfoline,
- 1a 2-etil-3-p-acetoxifenil-2H-1,4-benztiacina,
- 1a 2-n-propil-3-p-acetoxifenil-2H-1,4-benztiacina,
- 1a 2-etil-3-p-acetoxifenil-1,4-benztiomorfolina,
- 1a 2-n-propil-3-p-acetoxifenil-1,4-benztiomorfolina,
- 25. 1a 2-etil-3-p-acetoxifenil-7-metoxi-2H-1,4-benztiacina,
- 1a 2-etil-3-p-acetoxifenil-7-metoxi-1,4-benztiomorfolina,
- 1a 2-etil-3-p-nicotinoiloxifenil-2H-1,4-benzoxacina,

373633



5. la 2-etil-3-p-nicotinoiloxifenil-1,4-benzmorfolina,
la 2-etil-3-p-nicotinoiloxifenil-2H-1,4-benztiacina,
la 2-n-propil-3-p-nicotinoiloxifenil-2H-1,4-benztiacina,
la 2-etil-3-p-nicotinoiloxifenil-7-metoxi-2H-1,4-benztiacina,
la 2-etil-3-p-nicotinoiloxifenil-1,4-benztiomorfolina,
la 2-n-propil-3-p-nicotinoiloxifenil-1,4-benztiomorfolina, p. f
162 - 163^o,
la 2-etil-3-p-nicotinoiloxifenil-7-metoxi-1,4-benztiomorfolina,
la 2-etil-3-p-isonicotinoiloxifenil-2H-1,4-benzoxocina,
10. la 2-etil-3-p-isonicotinoiloxifenil-1,4-benzmorfolina,
la 2-etil-3-p-isonicotinoiloxifenil-2H-1,4-benztiacina,
la 2-n-propil-3-p-isonicotinoiloxifenil-2H-1,4-benztiacina,
la 2-etil-3-p-isonicotinoiloxifenil-1,4-benztiomorfolina,
la 2-n-propil-3-p-isonicotinoiloxifenil-1,4-benztiomorfolina,
15. la 2-etil-3-p-isonicotinoiloxifenil-7-metoxi-2H-1,4-benztiacina
la 2-etil-3-p-isonicotinoiloxifenil-7-metoxi-1,4-benztiomorfoli-
na.

- f) 3 g de 2-metil-3-(p-hidroxifenil)-1,4-benztiomorfo-
lina se calientan en el baño de vapor con 30 cc de piridina y 3
20. g de ácido amidosulfónico durante 50 minutos bajo agitación.
Se separa por filtración, el filtrado se agita bien con lejía
sódica 2n, la fase piridínica se separa y se lava varias veces
con éter. El sulfato obtenido de la sal sódica del éster del
ácido 2-metil-3-(p-hidroxifenil)-1,4-benztiomorfolin-sulfúrico
25. se limpia cromatográficamente en gel de sílice (agente de elu-
ción cloroformo/metanol 9:1) y funde entonces a 218-222^o.

En forma análoga se obtienen de los fenoles corres-

373633



- pendientes libres los sulfetos de:
- la sal sódica de la 2-metil-3-(p-sulfetofenil)-2H-1,4-benzoxacina,
- la sal sódica de la 2-metil-3-(p-sulfetofenil)-1,4-benzmorfolina,
5. la sal sódica de la 2-metil-3-(p-sulfetofenil)-2H-1,4-benztiacina,
- la sal sódica de la 2-metil-3-(p-sulfetofenil)-7-metoxi-2H-1,4-benztiacina,
10. la sal sódica de la 2-metil-3-(p-sulfetofenil)-7-metoxi-1,4-benztiomorfolina,
- la sal sódica de la 2-etil-3-p-sulfetofenil-2H-1,4-benzoxacina,
- la sal sódica de la 2-etil-3-p-sulfetofenil-1,4-benzmorfolina,
- la sal sódica de la 2-etil-3-p-sulfetofenil-2H-1,4-benztiacina,
15. la sal sódica de la 2-n-propil-3-p-sulfetofenil-2H-1,4-benztiacina,
- la sal sódica de la 2-etil-3-p-sulfetofenil-7-metoxi-2H-1,4-benztiacina,
- la sal sódica de la 2-etil-3-p-sulfetofenil-1,4-benztiomorfolina,
20. la sal sódica de la 2-n-propil-3-p-sulfetofenil-1,4-benztiomorfolina,
- la sal sódica de la 2-etil-3-p-sulfetofenil-7-metoxi-1,4-benztiomorfolina.
25. g) Una solución de 2 g de 2-metil-3-p-hidroxifenil-2H-1,4-benzoxacina en 20 cc de piridina absoluta se mezcla a -25° con 10 cc de una solución de cloruro de fosfato de dibencilo

373633



5. en éter absoluto, se agita durante 1 hora a -25° y se deja reposar durante la noche a -5° . La mezcla de reacción se introduce y agita en agua de hielo, se acidifica con ácido clorhídrico a un pH de 4, se extrae con éter y se seca sobre sulfato sódico. El residuo obtenido de la solución etérea se disuelve en 100 cc de metanol. Después de agregar 180 mg de carbón-paladio al 10 % se hidrogena hasta parar la recepción de hidrógeno. Se separa por filtración del catalizador, se evapora y se obtiene la 2-metil-3-p-fosfetofenil-2H-1,4-benzoxacina.

10. En forma análoga se obtiene de los fenoles libres correspondientes:

la 2-metil-3-p-fosfetofenil-1,4-benzmorfolina,

la 2-metil-3-p-fosfetofenil-2H-1,4-benztiacina,

la 2-metil-3-p-fosfetofenil-1,4-benztiomorfolina,

15. la 2-metil-3-p-fosfetofenil-7-metoxi-2H-1,4-benztiacina,

la 2-metil-3-p-fosfetofenil-7-metoxi-1,4-benztiomorfolina,

la 2-etil-3-p-fosfetofenil-2H-1,4-benzoxacina,

la 2-etil-3-p-fosfetofenil-1,4-benzmorfolina,

la 2-etil-3-p-fosfetofenil-2H-1,4-benztiacina,

20. la 2-n-propil-3-p-fosfetofenil-2H-1,4-benztiacina,

la 2-etil-3-p-fosfetofenil-1,4-benztiomorfolina,

la 2-n-propil-3-p-fosfetofenil-1,4-benztiomorfolina,

la 2-etil-3-p-fosfetofenil-7-metoxi-2H-1,4-benztiacina,

la 2-etil-3-p-fosfetofenil-7-metoxi-1,4-benztiomorfolina.

25. Ejemplo 5

17,9 g de 2-metil-1,4-benztiomorfolin-4-ona se disuelven en 250 cc de dioxano absoluto. A esta solución se go-



373633

- tes bajo agitación una solución de Grignard preparada de 22,4 g de p-bromoanisol y 3 g de magnesio en 250 cc de éter, se calienta aún durante unos 20 minutos en el baño de vapor, la mezcla que contiene la 2-metil-3-anisil-3-hidroxi-1,4-benztiomorfolina se enfría a temperatura ambiente y se introduce y agita en ácido clorhídrico semiconcentrado. La solución ácida se lava varias veces con cloroformo, se agrega solución de carbonato sódico hasta que la reacción sea alcalina y se extrae varias veces con cloroformo. El extracto se lava con agua, el cloroformo se separa por destilación y el residuo se cromatografía con cloroformo en gel de sílice. Se obtiene la 2-metil-3-anisil-2H-1,4-benztiacina, p.f. 72 - 74°.
- 5.
- 10.

- En forma análoga se obtiene de la 2-etil-1,4-benztiomorfolin-2-ona con bromuro de magnesio p-benciloxifenílico a través de la 2-etil-3-p-benciloxifenil-3-hidroxi-1,4-benztiomorfolina la 2-etil-3-p-benciloxi-fenil-2H-1,4-benztiacina.
- 15.

Ejemplo 6

- 1 g de 1-amino-1-anisil-2-(o-amino-fenoxi)-propano (obtenible por reacción de óxido 1-anisil-2-metil-etilénico con NH_3 metanólico al 1-amino-1-anisil-2-propanol y condensación con o-aminofenol en presencia de H_2SO_4) se calienta con 20 mg de yodo durante 4 horas a 200°. Después de enfriar se recoge en cloroformo, la solución se filtra a través de óxido de aluminio básico, el líquido se mezcla con éter de petróleo y se obtiene la 2-metil-3-anisil-1,4-benzmorfolina, p.f. 64°.
- 20.
- 25.

En forma análoga se obtiene del 1-amino-1-p-bencil-

373633



oxifenil-2-(p-aminofenoxi)-buteno (obtenible de óxido 1-p-benciloxifenil-2-etil-etilénico) la 2-etil-3-p-benciloxifenil-1,4-benzmorfolina.

Ejemplo 7

5. Se disuelven 1 g de 1-anisil-1-(o-hidroxifenil-imino)-2-propenol (obtenible por condensación de o-aminofenol con 1-anisil-2-propenol-1-ona) en 20 cc de cloruro metilénico y se mezcla entonces con 1,6 g de dicitclohexilcarbodiimida sólido. Después de agitar brevemente se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente. La dicitclohexilúrea formada se separa por filtración, la fase cloruro metilénico se agita con NaOH hasta que ya no separe ninguna dicitclohexilúrea más, la fase cloruro metilénico se separa, se lava neutro con agua, se elabora como en el ejemplo 1 y se obtiene la 2-metil-3-anisil-2H-1,4-benzoxacina, p.f. 124 - 125°.
- 10.
- 15.

En forma análoga se obtiene del 1-fenil-1-(o-hidroxifenil-imino)-2-butenol (obtenible de 1-fenil-2-propenol-1-ona) la 2-etil-3-fenil-2H-1,4-benzoxacina.

Ejemplo 8

20. 1 g de sulfocloruro o-(1-anisil-propilidenamino)-fenílico (obtenible por condensación de disulfuro o,o'-diaminodifenílico con p-metoxipropiofenona y ulterior disociación del puente disulfuro con cloro en CCl₄) se hierve en 20 cc de tricloroetileno durante 6 horas. Después de enfriar se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se evapora y se obtiene
25. la 2-metil-3-anisil-2H-1,4-benzotiacina, p.f. 72 - 74°.

373633.18



En forma análoga se obtiene del sulfocloruro o-(1-fenil-butilidenamino)-fenílico (obtenible de butirofenona) la 2-etil-3-fenil-2H-1,4-benztiacina.

Ejemplo 9

5. Una solución de 1 g de sulfocloruro 1-fenilimino-1-anisil-2-propílico [obtenible por condensación de anilina con bis-(1-anisil-1-oxo-2-propil)-disulfuro y ulterior disociación del puente disulfúrico con cloro en CCl_4] en 20 cc de nitrobenzeno se mezcla enfriando con hielo y agitando con 1 g de cloruro de aluminio y a continuación se agita aún durante 2 horas. Se vierte sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico, se mezcla con cloroformo, se separa, se lava la coque clorofórmica varias veces con agua, el disolvente orgánico se retira con vapor de agua y se obtiene la 2-metil-3-anisil-1,4-2H-benztiacina, p.f. 72 - 74°.
- 10.
- 15.

En forma análoga se obtiene del sulfocloruro 1-fenilimino-1-fenil-2-butílico [obtenible del bis-(1-fenil-1-oxo-2-butil)-disulfuro] la 2-etil-3-fenil-1,4-2H-benztiacina.

Ejemplo 10

20. a) 0,5 g de α -(o-nitrofenoxi)-p-acetoxi-propiofenona (obtenible de α -bromo-p-acetoxi-propiofenona y la sal potásica del o-nitrofenol) se suspenden en 50 cc de metanol y se hidrogena hasta terminar la recepción de hidrógeno con 0,1 g de níquel Raney bajo agitación. Se filtra, se evapora y se obtiene la 2-metil-3-p-acetoxifenil-1,4-benzmorfolina.
- 25.

En forma análoga se obtiene de la α -(o-nitrofenoxi)-p-acetoxi-propiofenona

373633



xi)-p-acetoxi-butirofenona la 2-etil-3-p-acetoxifenil-1,4-benzmorfolina.

5. b) 0,2 g de 2-metil-3-p-acetoxifenil-1,4-benzmorfolina se dejan reposar durante la noche con 3 cc de lejía potásica metanólica al 10 %. Se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se enfría y se obtiene la 2-metil-3-p-hidroxifenil-1,4-benzmorfolina.

10. En forma análoga se obtiene de la 2-etil-3-p-acetoxifenil-1,4-benzmorfolina la 2-etil-3-p-hidroxifenil-1,4-benzmorfolina.

Ejemplo 11

15. Una mezcla de 1 g de 1-anisil-1-o-hidroxianilino-2-propenol (obtenible de o-aminofenol y 1-anisil-1-bromo-2-propenol) y 1 g de ácido p-toluenosulfónico se calienta durante 4 horas a 120 - 140°. Después de enfriar se mezcla con agua, se pone alcalino con lejía sódica, se extrae con cloroformo y se elabora como descrito en el ejemplo 2 e). Se obtiene la 2-metil-3-anisil-1,4-benzmorfolina, p.f. 64°.

20. En forma análoga se obtiene del 1-fenil-1-o-hidroxianilino-2-butanol (obtenible de 1-fenil-1-bromo-2-butanol) la 2-etil-3-fenil-1,4-benzmorfolina.

Ejemplo 12

25. Se disuelven 1 g de 1-anisil-1-o-hidroxianilino-2-propenol en 50 cc de benceno absoluto, se agregan 3 g de cloruro de calcio, se satura con hidrógeno clorado seco, la mezcla



373633

se hierve durante 6 horas y se elabora como en el ejemplo 11. Se obtiene: la 2-metil-3-anisil-1,4-benzmorfolina, p.f. 64°.

En forma análoga se obtiene del 1-fenil-1-o-hidroxi-anilino-2-butanol (o bien -pentanol) la 2-etil-3-fenil-1,4-benzmorfolina (o bien 2-n-propil-3-fenil-1,4-benzmorfolina).

5.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son

10.

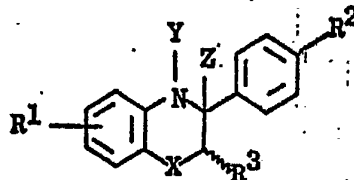
susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Alemania, con las fechas y números siguientes: P 18 09 454.7

15.

de 18 de noviembre de 1968; P 18 10 561.8 de 23 de noviembre de 1968; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 3-aryl-benzazinas", caracterizándose por lo siguiente:

20.

1) Procedimiento para la obtención de 3-aryl-benzazinas de fórmula general I



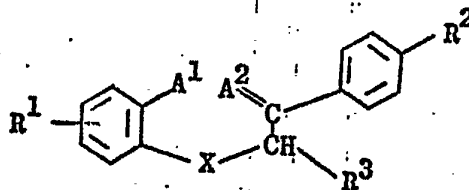
I

373633

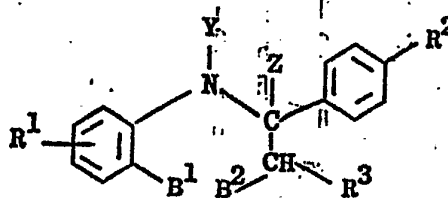
18



- en la que R^1 y R^2 , que son iguales o diferentes, significan H ó OH, en caso dado esterificado, alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono o benciloxi, R^3 significa alquilo con 1 - 6 átomos de carbono, X significa O ó S, Y significa hidrógeno, hidrocarburo -acilo con 1 - 8 átomos de carbono o junto con Z un enlace C-N adicional, y Z significa hidrógeno o, junto con Y un enlace C-N adicional, donde sin embargo R^3 solamente significa C_2H_5 cuando no signifiquen simultaneamente R^1 hidrógeno, $R^2 = CH_3O$, X = S así como Y y Z juntos en enlace C-N adicional, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula II



- en la que A^1 significa NH_2 o Hal, A^2 significa = O, = S, = NH, (H, NH_2) ó (H, Hal) y Hal significa Cl, Br ó J, donde sin embargo como mínimo uno de los restos A^1 o bien A^2 contiene un átomo de nitrógeno, ó un compuesto de fórmula III



III

- en la que B^1 y B^2 significan OH, en caso dado funcionalizado, capaz de reacción, SH, en caso funcionalizado, capaz de reacción, o uno de estos restos también H o Hal,

