

389788

389788



RAN 4410/68

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>H</u>

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

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

= . =

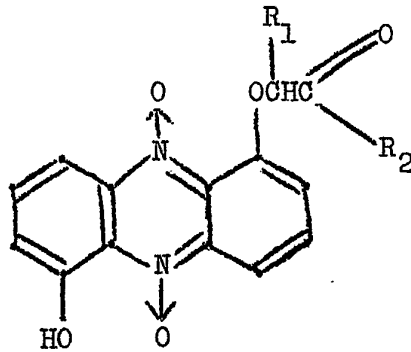
MEMORIA DESCRIPTIVA

- Este invento se refiere a nuevos derivados 6-sustituidos del 5,10-dióxido de l-fenacinol. Más particularmente, el invento se refiere a derivados del 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol (el conocido antibiótico llamado "iodinina")
5. que se preparan por monoalquilación de uno de los dos grupos hidroxílicos de la molécula. Estos nuevos derivados muestran amplio espectro de actividad antimicrobiana y tienen la ventaja suplementaria, sobre los antibióticos afines, de presentar mejores propiedades de solubilidad.
 10. Los nuevos derivados a que se refiere este invento



se toman del grupo constituido por los compuestos representados por la fórmula

5.



10.

15.

en la que R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior y R_2 significa hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, hidroxil-alquilamino inferior, (di-alquilamino inferior-alquilo inferior)-amino o Z (donde Z significa un anillo heterocíclico saturado, pentagonal o hexagonal, que contiene un átomo de nitrógeno y a lo sumo un átomo de oxígeno).

20.

En la forma como aquí se usa, la expresión "alquilo inferior", sola o en combinación, denota radicales hidrocarbúricos saturados, de cadena lineal o ramificada, que contienen de 1 a 7 átomos de carbono, inclusivo, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, etc., dándose la preferencia a los grupos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. La expresión "alcoxilo inferior" designa los grupos alcoxicos de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 7 átomos de carbono, y preferentemente de

25.



1 a 4 átomos de carbono, como metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

En un aspecto preferido, cuando R_2 significa Z y Z tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes,

5. el anillo heterocíclico representa un miembro tomado del grupo constituido por morfolino, piperidino y pirrolidino.

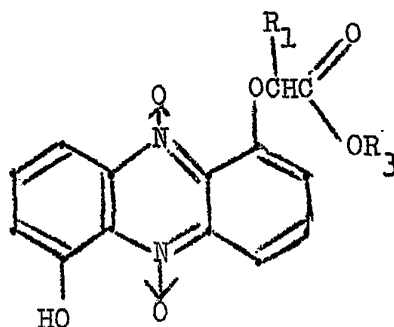
Representativos de los compuestos de la fórmula I son:

- el éster etílico de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxiacético,
10. el 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxiacético, el éster etílico del 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-metil-1-fenacinoxiacético,
- el 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-metil-1-fenacinoxiacético,
15. el éster etílico del 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-etil-1-fenacinoxiacético,
- el 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-etil-1-fenacinoxiacético,
- el 5,10-dióxido de 6-pirrolidinilcarbonilmetoxi-1-fenacinoI,
20. el 5,10-dióxido de 6-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-1-fenacinoxiacetamida,
- el 5,10-dióxido de 6-hidroxi-N-metil-1-fenacinoxiacetamida,
- el 5,10-dióxido de 6-hidroxi-N-(3-dimetilaminopropil)-1-fenacinoxiacetamida y
25. 5,10-dióxido de 6-hidroxi-1-fenacinoxiacetamida.

Una clase preferida de los compuestos abarcados por la fórmula I es la de aquellos en los que R_2 significa hidroxilo o alcoxilo inferior, o sea los compuestos de la fórmula



5.



Ia

en la que R_1 tiene el mismo significado que antes y R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior.

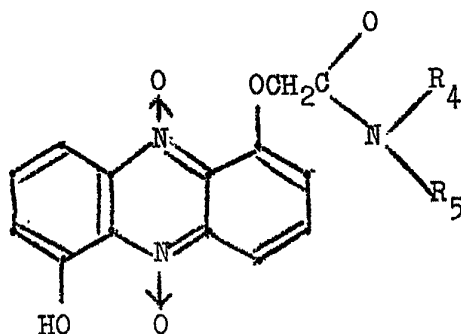
10.

Los compuestos de la fórmula Ia anterior se prefieren a causa de su interesante nivel de actividad biológica.

Otra clase de compuestos preferidos a causa de su interesante actividad biológica y englobados dentro del ámbito de este invento es la de aquellos en los que R_1 significa hidrógeno y R_2 significa amino, mono-alquilamino inferior o di-alquilamino inferior, o sea los compuestos de la fórmula

15.

20.



Ib

en la que R_4 y R_5 significan cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior.

25.

Los más preferidos entre los compuestos de la fórmula I son:



- 5. el éster etílico del 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxiacético,
- el 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxiacético,
- el éster etílico del 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-metil-1-fenacinoxiacético,
- 5. el 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-metil-1-fenacinoxiacético,
- el 5,10-dióxido de 6-hidroxi-1-fenacinoxiacetamida y
- el 5,10-dióxido de 6-hidroxi-N-(3-dimetilaminopropil)-1-fenacinoxiacetamida.
- 10.

Los compuestos de la fórmula I anterior pueden prepararse siguiendo una diversidad de procedimientos. La elección del procedimiento dependerá de la naturaleza de los sustituyentes R_1 y R_2 que hayan de introducirse en la

- 15. molécula fenacínolica. Dichos compuestos se preparan conformemente al invento por un procedimiento que comprende tratar 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol con agentes que ceden el grupo $\overset{R_1}{-CHCOR'_2}$ (donde R_1 tiene el mismo significado que antes y R'_2 es alcoxilo inferior) y,
- 20.

si se desea, someter el producto resultante a hidrólisis o a tratamiento con una amina de la fórmula

- 25. $H \text{ --- } A$ II

en la que A es amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, hidroxialquilamino inferior, (di-alquilamino inferior-alquilo inferior)-



-amino o un anillo heterocíclico saturado, pentagonal o hexagonal, que contiene un átomo de nitrógeno y a lo sumo un átomo de oxígeno.

- Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I en los
5. que R_2 significa un grupo alcoxílico inferior pueden prepararse utilizando las técnicas de alquilación ordinarias. Este procedimiento de alquilación, que da por resultado la preparación de los derivados estéricos, se efectúa preferentemente en dos etapas. En la primera etapa, el conocido
10. compuesto 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol (iodinina), que se usa como material de partida, se convierte en su sal monoalcalinometálica (de preferencia, la sal potásica). La conversión de la iodinina en su sal alcalino metálica se efectúa haciendo reaccionar iodinina con una base de metal
15. alcalino. Esta reacción se efectúa cómodamente en presencia de un disolvente orgánico polar aprótico, como la triamida hexametilfosfórica (HMPT), la dimetilformamida (DMF) o el sulfóxido de dimetilo (DMSO), dándose la preferencia a la HMPT. Se prefiere el uso de un disolvente orgánico polar
20. aprótico porque estos disolventes pueden utilizarse también en la etapa de alquilación, con lo cual se elimina la necesidad de aislar primeramente la sal iodinínica. Bases de metal alcalino apropiadas que pueden usarse para formar la sal iodinínica son, entre otras, los alcóxidos inferiores de
25. metal alcalino que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los alcóxidos inferiores de metal alcalino que se prefieren incluyen los compuestos sódicos y potásicos, y el alcóxido inferior de metal alcalino de máxima preferencia es el



butóxido potásico terciario.

5. En la segunda etapa del proceso de alquilación, la sal monoalcalinometálica de iodina se alquila selectivamente con reacción de dicha sal con el respectivo alfa-halo-éster. Los alfa-halo-ésteres aptos para este fin incluyen el bromoacetato de etilo, el alfa-bromopropionato de etilo, el alfa-bromo-n-butirato de etilo, etc.

10. Como se ha indicado antes, la alquilación selectiva de la sal monoalcalinometálica de iodina se efectúa cómodamente en presencia de un disolvente orgánico polar aprótico, como HMPT, DMF o DMSO; el disolvente preferido es la HMPT. Las condiciones de la reacción de alquilación pueden variar-se. Sin embargo, por conveniencia y para obtener los resultados óptimos las condiciones apropiadas incluyen el uso de
15. temperaturas entre unos 10°C y unos 70°C y tiempos de reacción suficientes para completar la reacción (de ordinario, de 1 hora aproximadamente a 24 horas aproximadamente). En un aspecto preferido, la reacción de alquilación se efectúa a la temperatura del ambiente.

20. En otro aspecto del procedimiento de este invento, los nuevos compuestos de la fórmula I en los que el sustituyente R_2 es hidroxilo pueden prepararse por hidrólisis de los respectivos compuestos de la fórmula I en que R_2 significa alcoxilo inferior; es decir, por hidrólisis de los
25. respectivos derivados estéricos. Esta hidrólisis se efectúa por tratamiento del compuesto estérico con una base acuosa. Bases apropiadas para este fin son, entre otras, los hidróxidos de metal alcalino (como el hidróxido sódico, el hidróxi



dp potásico, etc.) y los carbonatos de metal alcalino (como el carbonato sódico, el bicarbonato sódico, etc.); la base más preferida es el hidróxido sódico. Esta reacción se efectúa cómodamente en presencia de un disolvente orgánico polar aprótico, como HMPT, DMF y DMSO; el disolvente preferido es la HMPT. La temperatura y el tiempo de reacción no son factores críticos para este aspecto del procedimiento. No obstante, resultan apropiadas las temperaturas en la escala de unos 10°C a unos 70°C, y se prefiere la temperatura del ambiente. Se emplean asimismo tiempos de reacción suficientes para permitir que ésta se complete; de ordinario, tiempos desde 1 hora aproximadamente hasta 24 horas aproximadamente.

En otro aspecto del procedimiento de este invento, los nuevos compuestos de la fórmula I en que el sustituyente R_2 es un grupo amínico primario, secundario o terciario pueden prepararse por tratamiento del derivado estérico con amoníaco o la respectiva amina alifática o cíclica saturada. Aminas representativas que pueden usarse en este aspecto del procedimiento son, entre otras, la monometilamina, la dietilamina, la etanolamina, la 3-dimetilamino-propilamina, la piperidina, la morfolina, la piperidina, etc. La temperatura y el tiempo de reacción no son factores críticos para este aspecto del procedimiento. No obstante, son aptas las temperaturas entre 10°C y 70°C y se prefiere la temperatura del ambiente. Asimismo se emplean tiempos de reacción que permitan completar ésta; de ordinario, tiempos desde 1 hora aproximadamente hasta 24 horas aproximadamente.



Los nuevos compuestos de la fórmula I han demostrado tener amplio espectro de actividad antimicrobiana. En particular, estos compuestos han demostrado alto nivel de actividad contra una extensa variedad de bacterias, levaduras y hongos, tales como Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Moraxella bovis, Candida albicans y Microsporium canis. Los nuevos compuestos de este invento son particularmente útiles para el tratamiento de las enfermedades animales de origen microbiano. Cuando los nuevos compuestos de la fórmula I se emplean en el tratamiento de las infecciones microbianas, se los utiliza convenientemente en combinación con materiales apropiados de vehículo farmacéutico. Estas composiciones se formulan distribuyendo uniformemente el compuesto de la fórmula I en un vehículo que sea químicamente compatible con el compuesto en cuestión, que no resulte inhibitor respecto al ingrediente activo y que sea fundamentalmente inócuo para los tejidos corporales en las condiciones de uso. Cuando se formulan en condiciones apropiadas para la administración tópica, los nuevos compuestos de este invento se emplean preferentemente en cantidades que abarcan desde 0,05% aproximadamente hasta 1,0% aproximadamente, en peso, de la composición. Los compuestos de este invento, cuando se emplean en formas aptas para la administración tópica, pueden utilizarse en diversas formulaciones: por ejemplo, en formulaciones sólidas, que incluyen polvos y materiales granulares finamente divididos, y en formulaciones líquidas, que incluyen suspensiones, concentraciones, tinturas,



lechadas, aerosoles, etc. Pueden emplearse además en forma de cremas, geles, jaleas, pomadas, pastas, etc.

Por otra parte, estos compuestos tienen amplio espectro de actividad fungicida foliar. Por ejemplo, se los

5. puede usar contra *Phytophthora infestans*, *Erysiphe cichoracearum*, *Puccinia rubigo-vera*, *Xanthomonas vesicatoria*, *Verticillium dahliae*, *Sclerotinia fructicola*, *Botrytis cinerea*, *Rhizopus nigricans*, *Penicillium italicum*, *Penicillium digitatum*, *Penicillium expansum*, *Pseudomonas syringae*,
10. *Erwinia amylovora*, *Peronospora schactii*, *Phytophthora phaseoli*, *Uromyces phaseoli* var. *typica*, *Erysiphe graminis*, *Podosphaera leucotricha*, *Sphaerotheca parvosa* var. *rosae*, *Erysiphe cicloracearum*, *Helminthosporium sativum*, *Alternaria solani*, *Piricularia oryzae*, *Cercospora beticola*, *Septoria*
15. *apii-graveolentis*, *Venturia inaequalis*, *Xanthomonas vesicatoria* y *Xanthomonas phaseoli*.

20. Cuando se usa para este fin, el ingrediente activo puede aplicarse en forma de polvo humectable, spray o polvo. El ingrediente activo puede incorporarse a formulaciones que contengan agentes de suspensión (como el silicato cálcico), agentes emulgentes (como los surfactantes aniónicos, por ejemplo los sulfonatos grasos de éster alquílico), agentes dispersantes (como los compuestos de ácido lignin-sulfónico) y cualquier otro ingrediente apropiado para los fungicidas
25. foliares. La concentración del ingrediente activo puede variar dentro de una amplia escala. De ordinario, las concentraciones desde unas 50 ppm hasta unas 200 ppm dan resultados satisfactorios.



Los ejemplos que siguen contribuyen a ilustrar el objeto de este invento. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1

5. Preparación de éster etílico del 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxiacético

Se depositaron en un matraz 7,32 gramos de iodinina, 450 cc de triamida hexametilfosfórica (HMPT) y 3,9 gramos de butóxido potásico terciario. Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por 16 horas y luego se añadieron 6,0 cc de bromoacetato de etilo. Se prosiguió la agitación por 3 horas a la temperatura del ambiente, se virtió la mezcla reaccional en 2,0 litros de agua helada y se extrajo con 3 x 500 cc de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con 500 cc de agua y se filtraron en un embudo de vidrio sintetizado para romper la emulsión. Se secaron sobre sulfato de magnesio los extractos combinados de acetato de etilo y luego se concentraron en vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se cromatografió en 250 gramos de gel de sílice, lo que dio éster etílico de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxiacético, con punto de fusión de 152° (descomposición).

15. EJEMPLO 2

20. Preparación de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxiacético



5. Se depositaron en un matraz 10,5 gramos de éster etílico de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxiacético, 200 cc de HMPT y 50 cc de hidróxido sódico acuoso al 5% y se agitó a la temperatura del ambiente por 5.1/2 horas. Luego se virtió la mezcla reacción en 2,0 litros de agua helada y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se extrajo la fase acuosa varias veces con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se extrajeron con bicarbonato sódico acuoso al 5% (1,5 litros aproximadamente). Los extractos
10. básicos se acidificaron con ácido clorhídrico acuoso al 10% y luego se dejó reposar la mezcla a la temperatura del ambiente por 1/2 hora y se filtró con agua la materia sólida. Se suspendió ésta en unos 40 cc de acetona, se la filtró y se la secó al aire, lo que dio cristales de color rojo oscuro
15. de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxiacético, con punto de fusión de 185° (descomposición).

EJEMPLO 3

20. Preparación de éster etílico del 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-metil-1-fenacinoxiacético

- Se suspendieron en 450 cc de HMPT 7,32 gramos de iodinina y se añadieron a esta suspensión, agitando, 3,9 gramos de butóxido potásico terciario. Se prosiguió la agitación por una noche y luego se añadieron 6 cc de 2-bromopropionato de etilo y se continuó agitando por 3 horas más.
25. Luego se virtió la mezcla reaccional en hielo triturado/agua (1200 cc), se la extrajo con 3 x 400 cc de acotato de etilo, se la lavó con 3 x 200 cc de agua, se la secó sobre sulfato



de magnesio y se la evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de diclorometano, se filtró y se cromatografió en 250 gramos de gel de sílice, lo que dio éster etílico de 5,10-dióxido de 6-hidroxi-alfa-metil-
5. -l-fenacinoxiacético, con punto de fusión de 133° (descomposición).

EJEMPLO 4

10. Preparación de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-metil-
-l-fenacinoxiacético

Se depositaron en un matraz 4,13 gramos de éster etílico de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-metil-l-fenacinoxiacético y 80 cc de HMPT. Se añadieron 20 cc de hidróxido
15. sódico acuoso al 5%. Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por 5.1/2 horas y luego se la diluyó con unos 600 cc de agua, se la acidificó ligeramente con ácido clorhídrico acuoso al 10% y se la extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se extrajeron con bicarbonato sódico acuoso al 5%, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 10%
20. el extracto de bicarbonato, se separó por filtración la materia sólida y se lavó ésta con agua. El producto deseado se recrystalizó en acetona y, filtrando la materia sólida, se obtuvieron cristales rojos de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-metil-l-fenacinoxiacético, con punto de fusión de
25. 208-210° (descomposición).

EJEMPLO 5

Preparación de éster etílico de 5,10-dióxido de ácido



6-hidroxi-alfa-etil-l-fenacinoxiacético

5. Se depositaron en un matraz 7,32 gramos de iodina y 450 cc de HMPT, se agitó la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por 17 horas y luego se añadieron 6,0 cc de alfa-bromo-n-butilato de etilo. Se prosiguió la agitación a la temperatura del ambiente por 4.1/2 horas, se diluyó la mezcla reaccional con unos 1200 cc de agua y se la extrajo con 4 x 400 cc de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo, combinados, se lavaron con 250 cc de agua y se
10. filtró todo el contenido del embudo separador. Se separaron las capas del filtrado y las capas orgánicas se lavaron con 2 x 250 cc de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío. Disolviendo el residuo en CH_2Cl_2 y cromatografiándolo en 400 gramos de gel de sílice, se
15. obtuvo éster etílico de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-etil-l-fenacinoxiacético, con punto de fusión de 129° (descomposición).

EJEMPLO 6

20. Preparación de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-etil-l-fenacinoxiacético

25. Se depositaron en un matraz 2,0 gramos de éster etílico de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-etil-l-fenacinoxiacético, 40 cc de HMPT y 10 cc de hidróxido sódico acuoso al 5%. Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por 5.1/2 horas y luego se la diluyó con 800 cc de agua helada. Se añadieron 20 cc de ácido clorhídrico acuoso al 10%, se separó el precipitado por filtración y se le lavó



sobre el filtro con 2 x 50 cc de agua y 1 x 30 cc de metanol. Recristalizando el precipitado en acetona/cloroformo, se obtuvo 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-alfa-etil-1-fenacinoxiacético, con punto de fusión de 134-135°.

5. EJEMPLO 7

Preparación de 5,10-dióxido de 6-pirrolidinilcarbonilmetoxi-1-fenacinol

Se depositaron en un matraz 1,50 gramos de éster etílico de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxiacético y 15 cc de pirrolidina. Se agitó la mezcla reaccional a la temperatura del ambiente por 3 horas y luego se la diluyó con 400 cc de CHCl_3 y se la lavó con 4 x 100 cc de ácido clorhídrico acuoso al 10%. A continuación se la lavó una vez con bicarbonato sódico acuoso al 5% y una vez con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la concentró en vacío. El residuo, recristalizado en acetona, dio 5,10-dióxido de 6-pirrolidinilcarbonilmetoxi-1-fenacinol, con punto de fusión de 147° (descomposición).

EJEMPLO 8

20. Preparación de 5,10-dióxido de 6-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-1-fenacinoxiacetamida

Se suspendieron 30 cc de etanolamina 1,5 gramos de éster etílico de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxiacético, se agitó la mezcla a la temperatura del ambiente por 4 horas, se la diluyó con 250 cc de cloroformo y se la lavó extensamente con ácido clorhídrico acuoso diluido y luego



5. con agua. A continuación se secó sobre sulfato sódico la solución clorofórmica y se la evaporó en vacío hasta sequedad. El residuo cristalino, suspendido en éter y filtrado, dio 5,10-dióxido de 6-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-1-fenacinoxii acetamida, con punto de fusión de 152-155°.

EJEMPLO 9

Preparación de 5,10-dióxido de 6-hidroxi-1-fenacinoxii acetamida

10. Se depositaron en un tubo de presión 3,00 gramos de éster etílico de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxii acético. Se enfrió el baño en hielo seco/acetona y se condensaron dentro de él alrededor de 50 cc de amoníaco. Se cerró el tubo, se le dejó volver a la temperatura del ambiente y se le dejó en reposo a esta temperatura por una noche.
15. Se sacudió a la temperatura del ambiente y por 4 horas el tubo cerrado, se le enfrió y se le abrió. Se dejó que el tubo abierto volviera a la temperatura del ambiente, para que se evaporara el exceso de amoníaco, se deslió
20. repetidamente el contenido del tubo con CHCl_3 caliente, se separó por filtración la materia sólida y se la lavó con CHCl_3 y por último con éter, lo que dio 5,10-dióxido de 6-hidroxi-1-fenacinoxii acetamida, con punto de fusión de 175-178° (descomposición).

25.

EJEMPLO 10

Preparación de 5,10-dióxido de 6-hidroxi-N-(3-dimetilaminopropil)-1-fenacinoxii acetamida

= 17 = 389788



5. Se depositaron 500 miligramos de éster etílico de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxiacético y 5,0 cc de 3-dimetilaminopropilamina y se agitó a la temperatura del ambiente por 24 horas. Luego se diluyó la mezcla reaccional con CHCl_3 y se la lavó con agua hasta que las lavazas acuosas salieron neutras. Se extrajo la capa de CHCl_3 con ácido clorhídrico acuoso al 10% y los extractos ácidos, combinados, se basificaron con carbonato sódico. La mezcla
10. básica se extrajo con acetato de etilo y los extractos de acetato de etilo se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en vacío hasta sequedad. Se suspendió el residuo con éter y la materia sólida se filtró y se lavó con éter, lo que dio 5,10-dióxido de 6-hidroxi-N-(3-dimetilaminopropil)-1-fenacinoxiacetamida, en forma de
15. cristales rojos, de punto de fusión 144° (descomposición).

EJEMPLO 11

Preparación de 5,10-dióxido de 6-hidroxi-N-metil-1-fenacinoxiacetamida

20. Se depositó en un tubo de presión 1,0 gramo de éster etílico de 5,10-dióxido de ácido 6-hidroxi-1-fenacinoxiacético, se enfrió el tubo con hielo seco/acetona y se condensaron dentro de él alrededor de 40 cc de monometilamina. Se cerró el tubo, se le dejó volver a la temperatura del ambiente y a esta temperatura se le sacudió por una hora. Luego se
25. enfrió el tubo, se le abrió y se le dejó volver a la temperatura del ambiente para que se evaporara durante la noche el exceso de monometilamina. El residuo se disolvió en CHCl_3



5. y se lavó con agua hasta que las lavazas salieron neutras. Se secó sobre sulfato sódico la solución de CHCl_3 y se la concentró en vacío. El residuo, recristalizado en CHCl_3 /acetona, dio 5,10-dióxido de 6-hidroxi-N-metil-1-fenacinoxiaacetamida, con punto de fusión de 168° (descomposición).

EJEMPLO 12

10. Se prepara una formulación de polvos humectables que puede usarse como fungicida foliar procediendo así: se formula como polvo humectable al 40% 5,10-dióxido de 6-hidroxi-N-(3-dimetilaminopropil)-1-fenacinoxiaacetamida en 54% de un silicato cálcico comercial, 4% de un producto de ácido lignin-sulfónico comercial y un producto comercial de sulfonato graso de éster alquílico.

= . =

15.

NOTA

20.

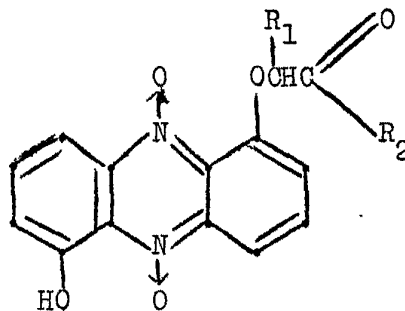
Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 25.297 del 2 de Abril de 1970.



REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados fenacínicos de la fórmula general

5.



I

10.

en la que R_1 significa hidrógeno o alquilo inferior y R_2 significa hidroxilo, alcoxilo inferior, amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino inferior, hidroxialquilamino inferior, (di-alquilamino inferior-alquilo inferior)-amino o Z (donde

15.

Z significa un anillo heterocíclico pentagonal o hexagonal que contiene un átomo de nitrógeno y a lo sumo un átomo de oxígeno),

caracterizado por tratarse 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol

20.

con agentes que cedan el grupo $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -CHCOR'_2 \end{matrix}$ (donde R_1

tiene el mismo significado que antes y R'_2 es alcoxilo inferior; y, si se desea, someterse el producto resultante a hidrólisis o a tratamiento con una amina de la fórmula

H - A II

25.

en la que A es amino, mono-alquilamino inferior,

Handwritten signature

389788



5. di-alquilamino inferior, hidroxialquilamino inferior, (di-alquilamino inferior-alquilo inferior)-amino o un anillo heterocíclico saturado, pentagonal o hexagonal, que contiene un átomo de nitrógeno y a lo sumo un átomo de oxígeno.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por convertirse 5,10-dioxido de 1,6-fenacindiol en su sal monoalcalinometálica y tratarse ésta con un agente que ceda el grupo $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -CHCOR_2 \end{matrix}$.

10. 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por tratarse 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol con un alcóxido inferior de metal alcalino, en un disolvente orgánico polar aprótico, y tratarse el producto de la reacción con un alfa-halo-ester que ceda el grupo $\begin{matrix} R_1 \\ | \\ -CHCOR_2 \end{matrix}$.

15. 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por usarse, en calidad de disolvente orgánico polar aprótico, la triamida hexametilfosfórica.

20. 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por someterse a hidrólisis, por tratamiento con una base acuosa y en presencia de un disolvente orgánico polar aprótico, un compuesto de la fórmula I obtenido en el que R_2 es alcoxilo inferior.

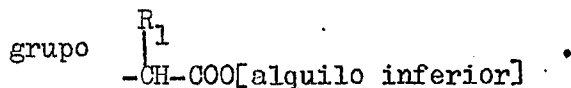
25. 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por usarse, en calidad de base acuosa, una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino.

1/27



7. Procedimiento según las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado por usarse, en calidad de disolvente orgánico polar aprótico, triamida hexametilfosfórica.

5. 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por tratarse 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol con agentes que cedan el



10. 9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por tratarse 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol con agentes que cedan el grupo $-CH_2-COO[alquilo inferior]$.

15. 10. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por tratarse 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol con agentes que cedan el grupo $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ -CH-COO[alquilo inferior] \end{matrix}$.

11. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por tratarse 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol con agentes que cedan el grupo $-CH_2-COOC_2H_5$.

20. 12. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por tratarse 5,10-dióxido de 1,6-fenacindiol con agentes que cedan el grupo $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ -CH-COOC_2H_5 \end{matrix}$.

25. 13. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por someterse a hidrólisis el producto obtenido.

14. Procedimiento según la reivindicación 9,

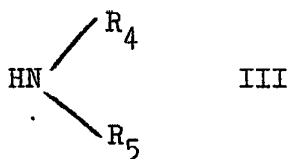
Handwritten signature or mark.



caracterizado por someterse a hidrólisis el producto obtenido.

15. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por someterse a hidrólisis el producto obtenido.

16. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula



10.

donde R₄ y R₅ son hidrógeno o alquilo inferior, el producto obtenido.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado por usarse el amoníaco en calidad de reactivo de la fórmula III.

18. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por tratarse con 3-dimetilamino-propilamina el producto obtenido.

19. Procedimiento para la preparación de derivados fenacínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 23 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

ky.

389788

= 23 =



Madrid, a

- 1 ABR. 1971

P.A.

~~P. R.~~ JAIME BERTIN

Emisor 3002 44444444

14