

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 130 992**

② Número de solicitud: 9700906

⑤ Int. Cl.⁶: C07D 241/46

//A61K 31/495

A01N 43/60

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **21.04.97**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **01.07.99**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **01.07.99**

⑦ Solicitante/s: **Universidad de Murcia**
Av. Teniente Flomesta, s/n
30071 Murcia, ES

⑦ Inventor/es: **Guirado Moya, Antonio y**
Cerezo Martínez, Alfredo

⑦ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

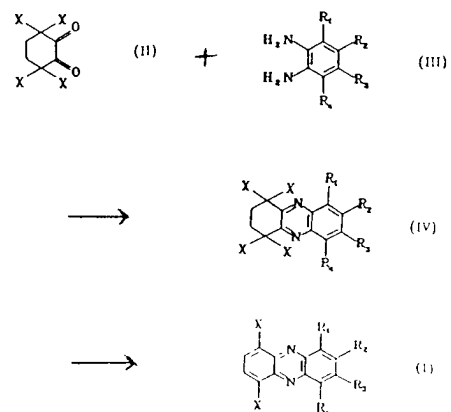
⑤ Título: **Procedimiento para la preparación de 1,4-dihalofenacinas e intermedios de síntesis.**

⑤ Resumen:

Procedimiento para la preparación de 1,4-dihalofenacinas e intermedios de síntesis.

Comprende hacer reaccionar 3,3,6,6-tetrahalo-1,2-ciclohexanodiona de fórmula (II), en donde X representa un grupo halo, con 1,2-diaminas aromáticas de fórmula (III), en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cualquier grupo orgánico o inorgánico, bajo condiciones de reacción adecuadas, y seguida de la bisdeshidrohalogenación para obtener el producto deseado. También se refiere a intermedios de síntesis 1,1,4,4-tetrahalo-1,2,3,4-tetrahidrofenacinas (IV), útiles para la obtención de dichas 1,4-dihalofenacinas (I).

Tienen aplicación por su actividad herbicida, por un lado, y actividad antibiótica o antitumoral, por otro.



ES 2 130 992 A1

DESCRIPCION

Procedimiento para la preparación de 1,4-dihalofenacinas e intermedios de síntesis.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 1,4-dihalofenacinas y de intermedios de síntesis, así como a 1,4-dihalofenacinas e intermedios de síntesis propiamente dichos.

10 Las fenacinas en general tienen aplicación en una gran variedad de campos, así las clorofenacinas son de interés considerable debido a su marcada actividad herbicida y muchas fenacinas que se encuentran de forma natural presentan actividad antibiótica y antitumoral.

15 **Antecedentes**

Las clorofenacinas son compuestos de interés considerable. La química de las fenacinas se ha descrito por: (a) Swan, G.A. Felton, D.G.I. *Phenazines, Chemistry of Heterocyclic Compounds; Wiley: 1957; Vol. 11;* (b) Porter, A.E.A. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Katritzky, A.; Rees, C.; Potts, K. Eds.; Pergamon Press: 1984; Vol. 3; p.157;* (c) McCullough, K.J. in *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds; Ansell, M.F. Ed.; Elsevier: 1989, Vol.4; Part I J; p 354.* Debido a la destacable resistencia de las fenacinas para experimentar procesos de sustitución electrófila, el desplazamiento de los átomos halógenos de las clorofenacinas por parte de diferentes nucleófilos ha jugado un papel importante en la obtención de una gran variedad de derivados de fenacina. Por ejemplo, Tada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn. 1974, 47, 1803; Vivian D.L.J. Org. Chem. 1956, 21, 565; Vivian, D.L.J. Amer. Chem. Soc. 1951, 73, 457; Vivian, D.L.; Hogart, R.M.; Belkin, M.J. Org. Chem., 1961, 26, 112; Tada, M. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1978, 51, 3093; Pachter, J.; Kloetzel, M.C.J. Amer. Chem. Soc. 1952, 74, 971; Tada, M. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1975, 48, 363* y referencias citadas en la misma. Sin embargo, la dificultad para preparar los materiales de partida halogenados de forma adecuada generalmente conlleva una pérdida de la capacidad de aplicación del procedimiento. Por tanto, es muy importante encontrar otros procedimientos 30 mejorados que permitan llevar a cabo la síntesis de clorofenacinas. Los progresos en la síntesis de las propias clorofenacinas son también de interés debido a la marcada actividad herbicida que poseen. Véase Cross, B.; Dunn, C.L.; Pyne, D.H.; Tipton, J.D. *J. Sci. Fd. Agric. 1969, 20, 8 y Ref. 1c, p. 355.*

Los estudios recientes sobre fenacinas o análogos que se encuentran de forma natural, algunos de ellos con actividad antibiótica y antitumoral, así como el estudio de las propiedades relacionadas con sus características estructurales especiales proporcionan buenos ejemplos del nuevo interés centrado en el progreso de la síntesis de fenacinas. Puesto que las clorofenacinas pueden utilizarse como intermedios para la síntesis de fenacinas estructuralmente complejas, es evidente el interés del desarrollo de nuevos procedimientos para su preparación. Entre estos estudios puede destacarse el de Kitahara, T.; Kinoshita, Y.; Aono, S.; Miyake, M.; Watanabe, H.; Mori, K. *Pure Appl. Chem. 1994, 66, 2083; Van't Land, C.W.; Mocek, U.; Floss, H.G. J. Org. Chem. 1993, 58, 6576; Greiger, A.; Keller-Schierlein, W.; Brandl, M.; Zähaner, H.J. Antiviotics 1988, 41, 1542; Takahashi, K.; Takahashi, I.; Morimoto, M.; Tomita, F.J. Antiviotics 1986, 39, 624; Ōmura, S.; Eda, S.; Funayama, S.; Komiyama, K.; Takahashi, Y.; Woodruff, H. B. J. Antiviotics 1989, 42, 1037; Lehn, J.M.; Schmidt, F.; Vigneron, J.P. *Tetrahedron Lett. 1988, 29, 5255; Lehn, J.M.; Schmidt, F.; Vigneron, J.P. J. Heterocyclic Chem. 1990, 27, 1633.**

Según lo que está descrito en la bibliografía, es evidente que las 1,4-dihalofenacinas, en especial las 1,4-diclorofenacinas, son compuestos que prácticamente no están disponibles en el estado de la técnica. Sólo se han llevado a cabo dos procedimientos basados en reacciones que presentan el inconveniente de 50 tener un bajo rendimiento además de un alcance limitado.

El primero de dichos procedimientos se basa en la cloración de la fenacina progenitora mediante el tratamiento directo con cloro, bajo diferentes condiciones. Véase Maffei, S.; Pietra, S.; Cattaneo, A. *Gazz. Chim. Ital. 1953, 83, 327; Maffei, S.; Pietra, S.; Cattaneo, A. Gazz. Chim. Ital. 1953, 83, 812; Chernetskii, V.P.; Kiprianov, A.I. Ukrain. Khim. Zhur. 1955, 21, 367, C.A. 1955, 49, 14774.* Sin embargo, esta reacción conduce a una mezcla compleja de monocloro y policlorofenacinas en donde el mejor rendimiento para la obtención de 1,4-diclorofenacina llega al 25%. Además, es necesaria la síntesis previa de la fenacina antes de proceder a la cloración y no existen resultados de reacciones aplicables a fenacinas funcionalizadas. 60

El segundo de dichos procedimientos se basa en la reacción de Wohl-Aue para el 2,5-dicloronitrobenzeno con anilina o cloroanilinas en un medio fuertemente básico a alta temperatura. Véase Chernetskii,

V.P.; Kiprianov, A.I. *Zh. Obsch Khim*, 1953, 23, 1743, C.A. 1954, 48, 13695. En dicha reacción, se evita la síntesis previa de la fenacina. Sin embargo, la eficacia de la formación de las tres 1,4-diclorofenacinas preparadas varía entre bajo y muy bajo rendimiento (40, 17, 0,5 %).

5 Además, este segundo procedimiento no puede utilizarse para preparar fenacinas funcionalizadas, ya que la mayoría de sustituyentes son eliminados debido a las extremas condiciones experimentales necesarias.

10 Es, por tanto, evidente que los procedimientos de cloración directa carecen de selectividad tanto en la posición de la cloración como en el grado de cloración y que la reacción de Wohl-Aue es especialmente deficiente debido a la poca actividad de los compuestos aromáticos en esta reacción.

15 Teniendo en cuenta los procedimientos descritos para la síntesis de fenacinas, es evidente la no disponibilidad de un procedimiento adecuado para la preparación de 1,4-dihalofenacinas. En términos concretos, debe destacarse que al igual que en la reacción Wohl-Aue, se requieren condiciones experimentales severas cuando se utilizan sólo materiales de partida aromáticos.

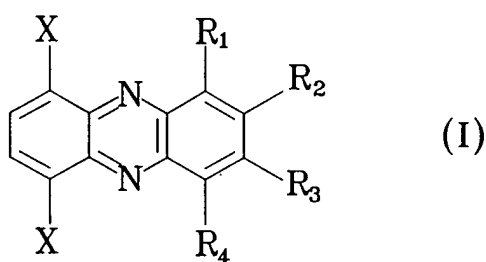
20 Por otro lado, la reacción de 1,2-arilidenaminas con 1,2-ciclohexanodionas con la subsecuente aromatización muestra grandes deficiencias en el rendimiento, véase Clemo, G.R.; McIlwain, H.J. *Chem.Soc.* 1934, 1991, y Clemo, G.R.; McIlwain, H.J. *Chem.Soc.* 1936, 258. Además, la incompatibilidad con la presencia de una gran variedad de sustituyentes, incluso grupos cloro, es otra importante limitación.

25 Debe destacarse que la condensación directa de o-quinonas con 1,2-diaminas aromáticas proporciona directamente fenacinas. Sin embargo, este procedimiento también es insatisfactorio ya que la reacción de of enilendiamina con o-benzoquinona proporciona fenacina (*Ref. 1b, p. 184.*) con bajo rendimiento (35%). Además, la dificultad en la preparación de la o-quinona apropiada es, a veces, el principal problema de síntesis. Este es, precisamente, el caso para obtener las 1,4-diclorofenacinas a partir de 3,6-dicloro-1,2-benzoquinona (i).

30 Dada la precariedad de la síntesis expuesta para la preparación de las 1,4-diclorofenacinas, ha sido un objetivo de la presente invención encontrar un procedimiento de síntesis mejorado.

Descripción

35 La presente invención tiene por objeto obtener un nuevo procedimiento para la preparación de 1,4-dihalofenacinas con alto rendimiento. El procedimiento para la preparación de 1,4-dihalofenacinas de fórmula general (I)



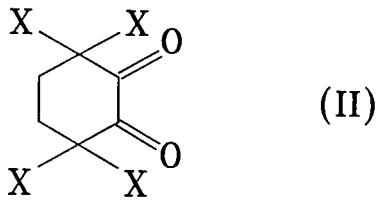
50 en donde

X es un átomo halógeno y

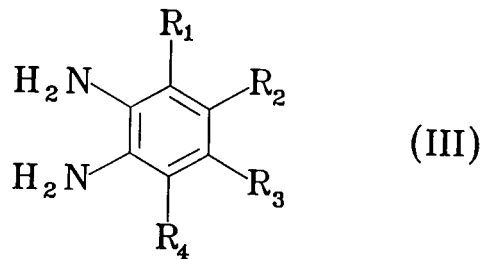
55 R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cualquier grupo orgánico o inorgánico,

comprende hacer reaccionar 3,3,6,6-tetrahalo-1,2-ciclohexanodiona de fórmula (II)

60

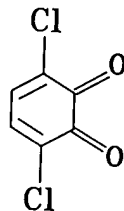


10 en donde X representa un grupo halo, con 1,2-diaminas aromáticas substituidas o no de fórmula general (III)



25 en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cualquier grupo orgánico o inorgánico, bajo condiciones de reacción adecuadas, y posterior bisdeshidrohalogenación para obtener el producto deseado.

30 A diferencia de otras quinonas, la quinona (i) de fórmula



(i)

45 es un compuesto raro y difícilmente disponible. Sólo se ha descrito en *Paquet, J.; Brassard, P. Can. J. Chem., 1989, 67, 1354* su generación sin aislamiento, por oxidación de 3,6-diclorocatecol con óxido de plata.

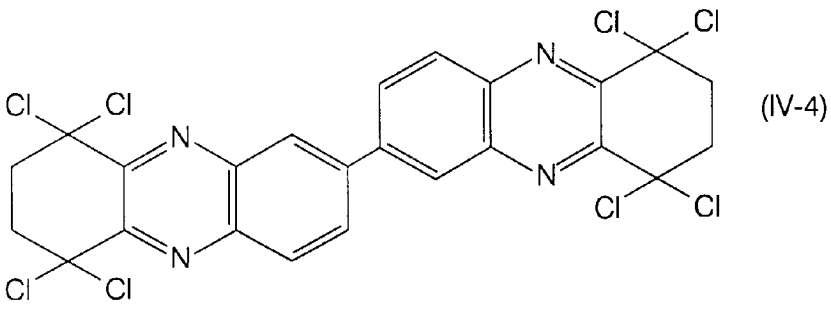
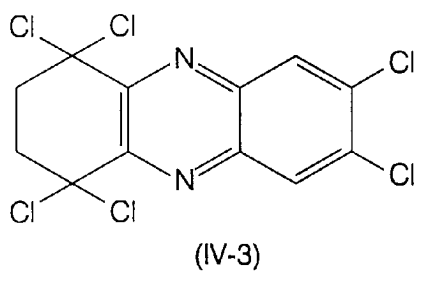
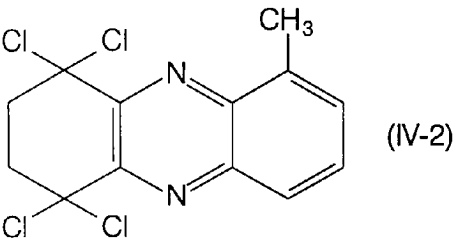
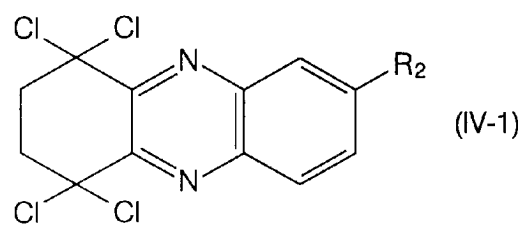
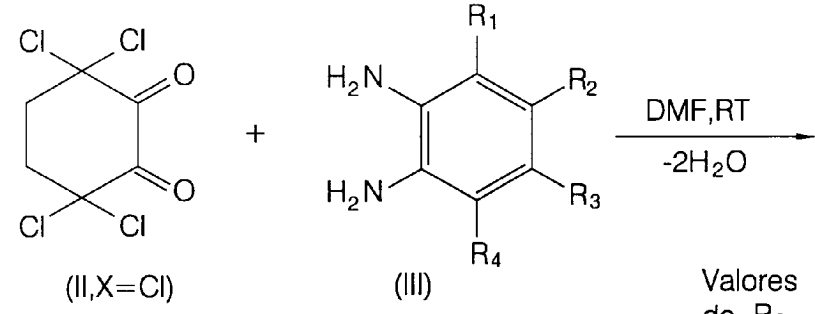
50 Sin embargo, nosotros hemos encontrado un excelente equivalente de síntesis de la quinona (i), en la 3,3,6,6-tetrahalo-1,2-ciclohexanodiona de fórmula general (II) anteriormente descrita.

55 No existe en el estado de la técnica precedentes para la utilización de (II) como equivalente de síntesis de la quinona (i). La reactividad de (II) y su utilidad de síntesis es todavía poco conocida ya que sólo su preparación y oxidación a ácido 2,2,5,5-tetracloroadípico se ha descrito anteriormente por *De Buyck, L.; Vanslebrouck, J.; De Kimpe, N.; Verhe, R. Bull. Soc. Chim. Belg. 1984, 93, 913.*

60 La presente invención proporciona un nuevo procedimiento, eficaz, general y fácil de aplicar para la síntesis de 1,4-dihalofenacinas. Para mejor entendimiento del procedimiento de síntesis se representa, a título de ejemplo, el siguiente esquema de síntesis I para el caso concreto en que el halógeno en las posiciones 1,4 de la fenacina es cloro.

ESQUEMA I

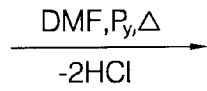
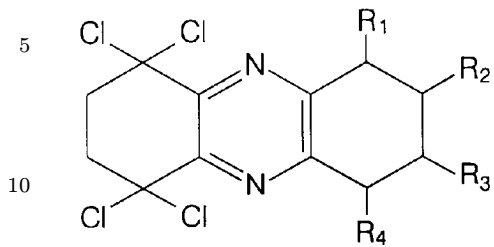
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60



Valores de R ₂	
a	H
b	Cl
c	COOCH ₃
d	NO ₂
e	C ₆ H ₅ CO
f	CH ₃
g	F

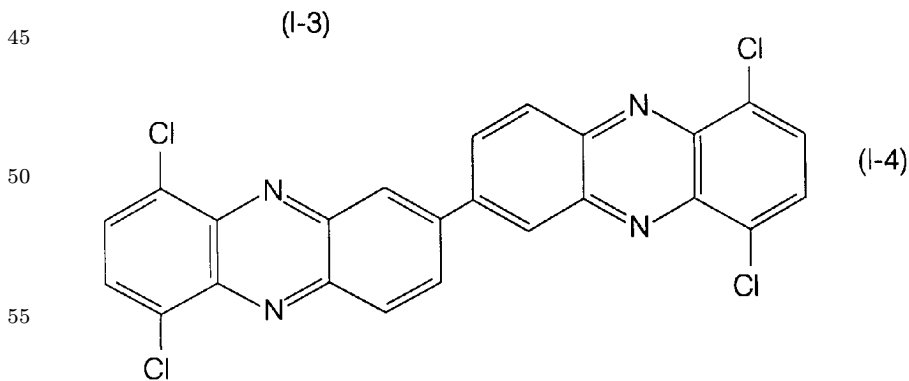
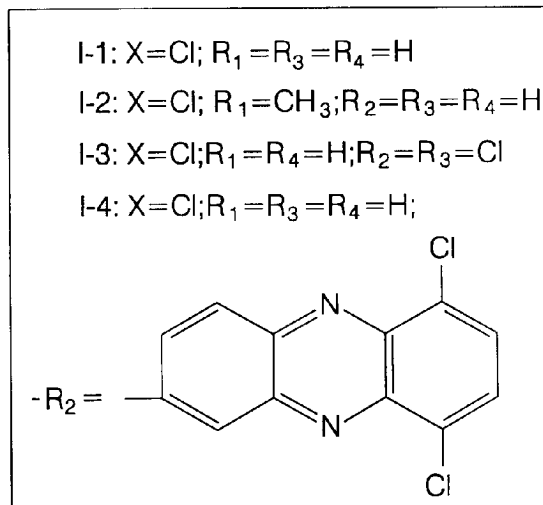
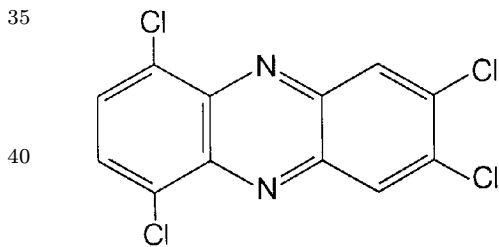
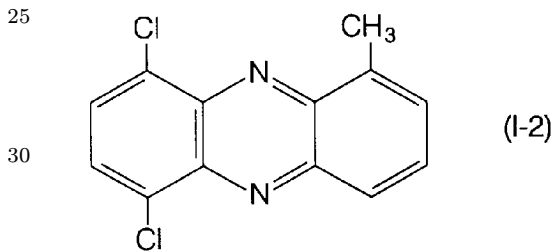
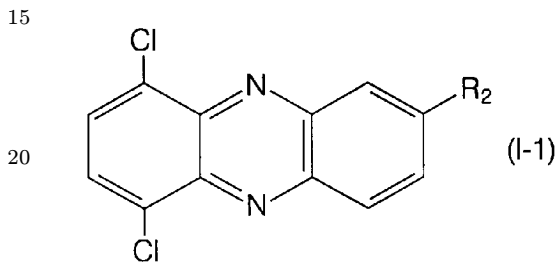
IV-1: X=Cl; R₁=R₃=R₄=H
 IV-2: X=Cl; R₁=CH₃; R₂=R₃=R₄=H
 IV-3: X=Cl; R₁=R₄=H; R₂=R₃=Cl
 IV-4: X=Cl; R₁=R₃=R₄=H;

Cont. ESQUEMA I



(IV; X=Cl)

Valores de R ₂	
a	H
b	Cl
c	COOCH ₃
d	NO ₂
e	C ₆ H ₅ CO
f	CH ₃
g	F

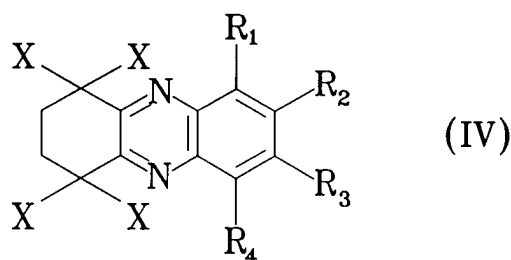


60

ES 2 130 992 A1

La reacción de tetraclorodiacetona de fórmula (II, X=Cl) con 1,2-diaminas aromáticas, bajo condiciones suaves, proporcionó los intermedios de fenacina mostrados en el esquema de síntesis anterior, y que son: 1,1,4,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidrofenacinas [IV-1(a-g), IV-2, IV-3, IV-4] con rendimientos casi cuantitativos.

Otro objetivo de la presente invención son los intermedios de síntesis de fórmula general (IV), los cuales pueden representarse por la fórmula general (IV)



en donde

X es un átomo halógeno,

en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cualquier grupo orgánico o inorgánico.

Estos intermedios se han obtenido fácilmente en estado cristalino y son suficientemente estables para permitir un almacenamiento prolongado los mismos sin requerir ningún cuidado especial.

Así, por ejemplo, el producto (IV-4) cristalizó a partir de cloroformo - éter de petróleo con formación de cristales solvatados por cloroformo. El microanálisis realizado concordaba con una composición C₂₆H₁₆Cl₁₄N₄ ≡ C₂₄H₁₄Cl₁₈N₄(CHCl₃)₂, lo cual se confirmó por análisis termogravimétrico. Esto mostró sólo una etapa de descomposición térmica asociada a la pérdida de dos moléculas de cloroformo por cada unidad solvatada. La gráfica registrada mostró un pico a 75,7°C.

Con el fin de determinar las características geométricas, se analizó, en particular, un cristal del producto solvatado (IV-4) por difracción de rayos X. Se determinó la estructura cristalográfica de la 7,7'-bis(1,1,4,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidrofenacina) (IV-4). Dichos análisis permitieron determinar la estructura molecular.

Se encontró que la estructura molecular muestra un centro de inversión, que los cuatro anillos aromáticos están en el mismo plano (desviación media = 0,044 Å) y que existen interacciones de hidrógeno intermolecular de cada molécula de cloroformo con un átomo de nitrógeno y un átomo de cloro. Distancias de enlace intermolecular:

$$\text{H}\cdots\text{N} = 2,576 (3) \text{ \AA} \text{ y } \text{H}\cdots\text{N} = 2,746 (3) \text{ \AA}$$

Las 1,1,4,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidrofenacinas, [IV-1(a-g), IV-2, IV-3, IV-4], experimentan una bisdeshidrocloración dando 1,4-diclorofenacinas de fórmula general (I), en donde el halógeno es cloro, representadas en el esquema de síntesis I por las referencias [I-1(a-g), I-2, I-3, I-4] con rendimiento casi cuantitativo. Esta transformación puede llevarse a cabo en un medio básico débil, aunque también puede obtenerse en disolventes en ebullición sin utilizar ninguna base.

La obtención del producto (I-1a) se ha descrito en la técnica anterior, sin embargo los procedimientos utilizados presentan los inconvenientes descritos en los antecedentes.

Otro objetivo de la presente invención son las fenacinas propiamente dichas de fórmula general (I) descritas anteriormente con exclusión de la fenacina (I-1a).

La síntesis descrita de 1,4-dihalofenacinas en etapas separadas también puede llevarse a cabo en un procedimiento de una sola etapa, es decir sin el aislamiento de los productos intermedios, lo cual permite una preparación rápida y muy eficaz de las mismas.

Como conclusión, la presente invención se refiere a 1,4-dihalofenacinas de interés industrial, a un procedimiento simple, eficaz y general para la síntesis las mismas y a sus intermedios de síntesis obtenibles con altos rendimientos. Por tanto, los rendimientos casi cuantitativos, la fácil disponibilidad de los materiales de partida y un procedimiento en una sola etapa son ventajas valiosas y notables del procedimiento y compuestos de la presente invención que permiten obtener productos no disponibles en la técnica anterior.

Debe también destacarse que la presente invención ha demostrado que el compuesto 3,3,6,6-tetrahalo-1,2-ciclohexanodiona de fórmula general (II) es un excelente equivalente de síntesis de la 3,6-dicloro-1,2-benzoquinona (i) además de proporcionar mejores rendimientos del producto final.

La tetrahalodicetona de fórmula general (II) es un intermedio prometedor que permite la síntesis selectiva de una gran variedad de compuestos específicamente halogenados.

Para mejor comprensión de cuanto se ha expuesto en la descripción de la invención, se acompañan dos ejemplos a título no limitativo de la invención.

Ejemplos

Los espectros de RMN se determinaron en instrumentos de Unidad Bruker AC-200 o Varian AC-300 con tetrametilsilano como referencia interna. Los espectros de masa por impacto de electrones se obtuvieron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5995 con sonda de inserción directa y un voltaje de ionización de 70 eV. Los espectros de i.r. (emulsiones nujol) se registraron en un espectrómetro Nicolet-SDX. Los microanálisis se realizaron en un analizador Carbo Erba EA-1108. Se utilizó un analizador termogravimétrico Mettler TA 3000. Todos los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión con placa caliente y no se corrigieron.

Preparación de 1,1,4,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidro-fenacinas

Se añadió gota a gota a una solución de 3,3,6,6-tetracloro-1,2-ciclohexanodiona (II,X=Cl) (4 mmol) en cloroformo (10 mL) una cantidad equimolar de la diamina aromática apropiada en cloroformo (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se eliminó al vacío. Los productos crudos de alta pureza se aislaron en rendimientos casi cuantitativos y se cristalizaron a partir del disolvente apropiado, los espectros de infrarrojos y RMN para los crudos y cristales fueron prácticamente idénticos. Los productos (IV-1c), (IV-1d) y (IV-4) se prepararon de forma similar en DMF en lugar de cloroformo. La preparación de los productos (IV-1c) y (IV-4) se realizó a 80°C durante 1,5 horas. En estos casos la mezcla de reacción se vertió en 400 mL de salmuera fría y el precipitado se recogió por filtración en vacío.

Se obtuvieron los siguientes compuestos:

	<u>p.f (°C)</u>
1,1,4,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidro-fenacina (4a)	(93 %). (222-224)
1,1,4,7-pentacloro-1,2,3,4-tetrahidro-fenacina (4b)	(84 %). (199-200)
1,1,4,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxicarbonilfenacina (4c)	(93 %). (155-157)
1,1,4,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidro-7-nitrofenacina (4d)	(87 %). (192-194)
7-benzoil-1,1,4,4-tetracloro-1,2,3,4-te-trahidrofenacina (4e)	(96 %). (177-179)
1,1,4,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidro-7-metilfenacina (4f)	(95 %). (193-194)
1,1,4,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidro-7-fluorofenacina (4g)	(96 %). (179-180)
1,1,4,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidro-6-metilfenacina (5)	(97 %). (184-185)
1,1,4,4,7,8-hexacloro-1,2,3,4-tetra-hidrofenacina (6)	(96 %). (158-159)
7,7'-bis(1,1,4,4-tetracloro-1,2,3,4-te-trahidrofenacina) (7)	(94 %). (275-277)

Preparación de 1,4-diclorofenacinas

Se añadió piridina (5 mL) a la 1,1,4,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidrofenacina (4 mmol) apropiada en DMF (20 mL) y se llevó la solución a ebullición durante 1 hora. Después del enfriamiento se vertió la mezcla de reacción en 400 mL de salmuera fría. Las 1,4-diclorofenacinas en crudo en un estado de alta pureza se precipitaron y se aislaron por filtración en vacío y se cristalizaron a partir del disolvente apropiado. Los rendimientos obtenidos eran casi cuantitativos.

ES 2 130 992 A1

Procedimiento en una etapa: A una solución de 3,3,6,6-tetracloro-1,2-ciclohexanodiona (II,X=Cl) (4 mmol) en DMF (10 mL) se añadió gota a gota una solución de la diamina apropiada (4 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora (80°C, 1,5 horas para los productos I-1c y 1-4). Entonces, se añadió piridina (5 mL) y la solución se llevó a ebullición y se mantuvo durante 1 hora. Las 1,4-diclorofenacinas se aislaron en rendimientos casi cuantitativos y se recrystalizaron a partir del disolvente adecuado.

Se obtuvieron los siguientes compuestos:

		<u>p.f (°C)</u>
10	1,4-diclorofenacina (8a)	(90 %). (203 -204)
	1,4,7-triclorofenacina (8b)	(96 %). (229-231)
	1,4-dicloro-7-metoxycarbonilfenacina (8c)	(94 %). (259-260)
15	1,4-dicloro-7-nitrofenacina (8d)	(90 %). (207-209)
	7-benzoil-1,4-diclorofenacina (8e)	(96 %). (232-234)
	1,4-dicloro-7-metilfenacina (8f)	(91 %). (207-208)
	1,4-dicloro-7-fluorofenacina (8g)	(90 %). (186-188)
20	1,4-dicloro-6-metilfenacina (9)	(93 %). (196-198)
	1,4,7,8-tetraclorofenacina (10)	(91 %). (228-230)
	7,7'-bis(1,4-diclorofenacina) (11)	(95 %). (>325)

25

30

35

40

45

50

55

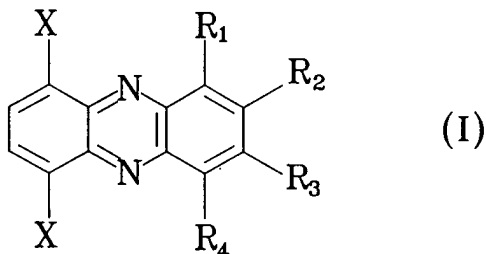
60

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis para la preparación de 1,4-dihalofenacinas de fórmula general (I),

5

10



15

en donde

X es un átomo halógeno y

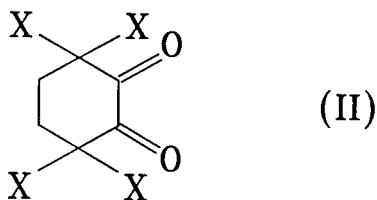
20

R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cualquier grupo orgánico o inorgánico,

que comprende hacer reaccionar 3,3,6,6-tetrahalo-1,2-ciclohexanodiona de fórmula (II),

25

30

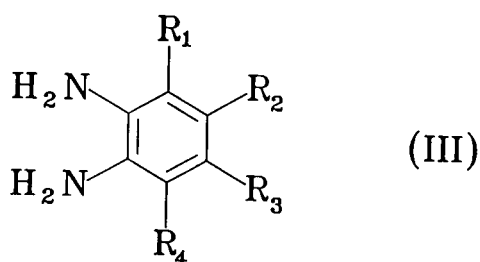


35 en donde

X representa un grupo halo, con 1,2-diaminas aromáticas sustituidas o no de fórmula (III),

40

45



50

en donde R₁, R₂, R₃ y R₄, tiene la misma significación descrita anteriormente, bajo condiciones de reacción adecuadas, y seguida de la bisdeshidrohalogenación para obtener el producto deseado.

55

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** por el hecho de que el disolvente es dimetilformamida (DMF).

60

4. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que la bisdeshidrohalogenación se lleva a cabo en presencia de un disolvente, con o sin suministro de calor.

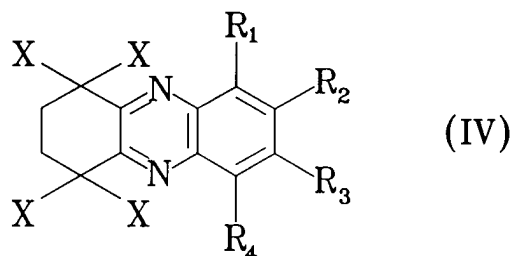
5. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** por el hecho de que la bisdeshidrohalogenación se lleva a cabo en presencia de una base.

6. Intermedios de síntesis de fórmula general (IV),

5

10

15



en donde

20 X es un átomo halógeno y

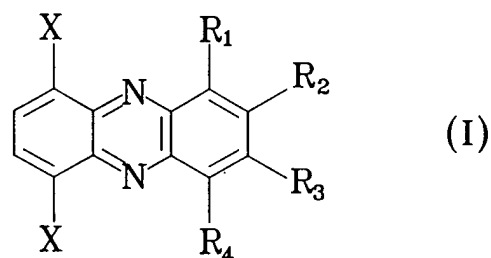
R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cualquier grupo orgánico o inorgánico.

7. 1,4-dihalofenacinas de fórmula general (I)

25

30

35



en donde

40 X es un átomo halógeno,

R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cualquier grupo orgánico o inorgánico, salvo cuando X sea un átomo de cloro y

45 R₁, R₃ y R₄ sean átomos de H, en cuyo caso R₂ es diferente de H.

50

55

60



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.⁶: C07D 241/46 // A61K 31/495, A01N 43/60

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	TADA, M. The synthesis of Methylthio- and bis(methylthio)phenazine Derivatives. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1974, Vol. 47, N° 7, páginas 1803-1804, todo el documento.	1-7
A	CROSS, B et al. Synthesis of pesticidal evaluation of phenazines I. Halophenazines, J. Sci. Food. Agric., 1969, Vol. 20, páginas 8-12, todo el documento.	1-7
A	MAFFEI, S et al. Alogenazione della fenazine. Clorurazione in acido cloridrico. Gazz. Chim. Ital., 1953, Vol. 83, páginas 327-334, todo el documento.	1-7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe

24.05.99

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/1