



258419

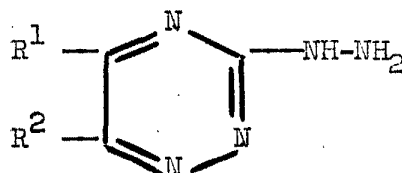
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE MONO- Y DIHIDRA-  
ZINOTRIAZINAS", a favor de la firma suiza F.HOFFMANN-LA ROCHE  
& CIE., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para  
la fabricación de nuevas mono- y dihidrazinotrazinas que  
tienen la fórmula general



en la cual R<sup>1</sup> representa hidrazino [-NHNH<sub>2</sub>],  
hidroxi, carboxi, alquilo o aralquilo, y  
R<sup>2</sup> representa hidrógeno, hidroxi, carboxi,

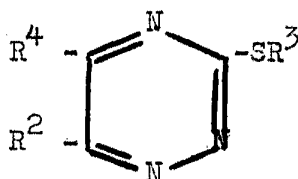


258419 27

arilo, aralquilo y, en el caso en que R<sup>1</sup> sea un grupo hidrazino, adicionalmente alquilo, y sales de adición de ácido de dichas bases.

El procedimiento a que se refiere este invento comprende el tratar una mono- o dimercaptotriazina de la fórmula general

5.



II

en la cual R<sup>3</sup> representa hidrógeno o metilo, R<sup>4</sup> representa -SR<sup>3</sup>, hidroxí, carboxi, alquilo o aralquilo, y R<sup>2</sup> representa hidrógeno, hidroxí, carboxi, arilo, aralquilo y, en el caso en que R<sup>4</sup> sea un grupo SR<sup>3</sup>, adicionalmente alquilo, con hidrazina o hidrato de hidrazina a fin de substituir los grupos SR<sup>3</sup> por grupo hidrazino. El grupo R<sup>4</sup> [a menos que sea mercapto o metilmercapto] y el grupo R<sup>2</sup> permanecen inalterados.

10.

15.

Con frecuencia, la sustitución del grupo mercapto por un grupo hidrazino se efectúa más fácilmente si el radical que contiene azufre es el grupo metilmercapto. El grupo mercapto se convierte fácilmente en el grupo metilmercapto por reacción con yoduro de metilo.

20.

De acuerdo con una modalidad preferida de realización de este invento, se agrega a porciones exceso de hidrazina o de hidrato de hidrazina a una solución hirviente de un compuesto de la fórmula II. Como disolvente puede emplearse un alcohol alifático inferior tal como el etanol. La hidrazina o el hidrato de hidrazina pueden emplearse en

25.

278419 271



amplio exceso estequiométrico de hasta 40 moles.

Este invento ha demostrado ser especialmente valioso cuando se aplica a los materiales de partida de la fórmula general II, en la cual R<sup>3</sup> tiene el significado indicado

5.

antes, R<sup>4</sup> representa -SR<sup>3</sup>, o sea un grupo mercapto o metilmercapto, y R<sup>2</sup> representa un radical alquilo inferior de

7 átomos de carbono a lo sumo, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, heptilo; o un radical fenilalquílico

10.

inferior tal como el bencilo. El invento es de particular valor, por ejemplo, en la preparación de las siguientes dihidrazinotriazinas preferidas:

3,5-dihidrazino-6-etil-1,2,4-triazina

3,5-dihidrazino-6-n-propil-1,2,4-triazina

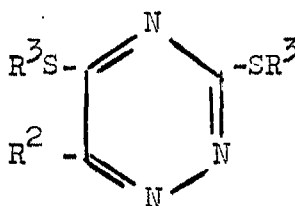
15.

3,5-dihidrazino-6-isopropil-1,2,4-triazina

3,5-dihidrazino-6-butil-1,2,4-triazina

3,5-dihidrazino-6-bencil-1,2,4-triazina.

Los materiales de partida dimercaptotriazinicos de la fórmula general

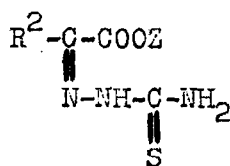


III

20.

en la cual R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el mismo significado que en la fórmula II,

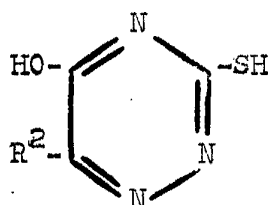
pueden sintetizarse fácilmente formando una tiosemicarbazona de un ácido-aldehído o una ácido-cetona de la fórmula general



253419 IV

en la cual  $R^2$  tiene el mismo significado que en las fórmulas I-III y Z representa hidrógeno, alquilo inferior o un metal monovalente.

5. Estas tiosemicarbazonas pueden obtenerse por la reacción de un ácido-aldehído o una ácido-cetona con tiosemicarbazida. El compuesto de la fórmula IV puede ciclizarse calentando en un medio alcalino. Esta reacción de ciclización puede efectuarse a temperatura de reflujo aproximadamente, en una solución de hidróxido de metal alcalino, tal como una solución de hidróxido sódico. De esta manera se obtiene una monomercaptotriazina que tiene la fórmula general



V

en la cual  $R^2$  tiene el mismo significado indicado antes.

15. Las dimercaptotriazinas de la fórmula III se obtienen haciendo reaccionar una triazina de la fórmula V con pentasulfuro fosfórico a fin de sustituir el grupo 5-hidroxi por un grupo mercapto (-SH). El compuesto resultante puede hacerse reaccionar con yoduro de metilo como se ha descrito antes, para obtener la deseada 3,5-dimetilmercapto-6- $R^2$ -1,2,4-triazina.

Los compuestos de la fórmula I forman sales de



258419

adición de ácido con los ácidos inorgánicos y orgánicos corrientes, tales como los ácidos halogenhídricos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc.; otros ácidos minerales, por ejemplo ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc.; ácidos arilsulfónicos, por ejemplo ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, etc.; así como ácido maleico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido mandélico y similares. Tales sales de adición de ácido se hallan también dentro del alcance de este invento.

Los compuestos de este invento son vasodilatadores de prolongada actividad y especialmente de buena compatibilidad. Pueden emplearse para ocasionar un descenso de la presión sanguínea y son eficaces en casos tales como la hipertensión. El compuesto básico o las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden administrarse oral o parentéricamente en formas de dosificación convencionales, tales como pastillas, suspensiones, cápsulas, inyectables y similares que contengan dosificaciones terapéuticas.

Los ejemplos que se dan a continuación sirven para ilustrar el invento. Todas las temperaturas están registradas en grados centígrados.

E J E M P L O 1.

3-Hidrazino-5-hidroxi-1,2,4-triazina

Se calientan a reflujo, durante 4 horas con 18 cc de hidrazina al 50%, 8 g de 5-hidroxi-3-metilmercapto-1,2,4-triazina en 80 cc de alcohol. Después de enfriar, se centrifuga el producto y se le lava con una pequeñísima cantidad de agua. El producto, 3-hidrazino-5-hidroxi-1,2,4-triazina, se recristaliza en agua, se decolora con negro



258419

animal y se aísla por filtración; punto de fusión, 248-250°  
(con descomposición).

La 5-hidroxi-3-mercaptó-1,2,4-triazina empleada como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

5.

Se agregan 0,5 moles de glioxilato etílico a una solución de 0,5 moles de tiosemicarbazida en 450 cc de agua preparada a 60-70°. Después de dejar reposar durante la noche en el refrigerador, se centrifuga la etilglioxalatotiosemicarbazona precipitada. Concentrando el filtrado en vacío a la mitad de su volumen, se recupera una cantidad adicional; punto de fusión, 170-171° (con descomposición).

10.

0,1 moles de la tiosemicarbazona se disuelven en 300 cc de hidróxido sódico 1 n y se calientan al reflujo durante una hora. Después de enfriar, la mezcla se acidifica en frío en ácido clorhídrico concentrado, luego se concentra la solución en vacío a la mitad del volumen y se la deja reposar durante la noche en el refrigerador. El producto, 5-hidroxi-3-mercaptó-1,2,4-triazina, que precipita, se centrifuga y se seca; punto de fusión, 248-250° (con descomposición).

15.

20.

0,1 moles de 5-hidroxi-3-mercaptó-1,2,4-triazina se disuelven en 150 cc de hidróxido sódico 2n, se agregan 0,11 moles de yoduro metílico y se agita la mezcla hasta que está homogenizada (30 minutos aproximadamente). Luego se la acidifica en frío con ácido clorhídrico concentrado; el producto precipita inmediatamente. Después de reposar durante la noche en el refrigerador, la 5-hidroxi-3-mercaptó-1,2,4-triazina se centrifuga y se seca; punto de fusión, 213-215°.

25.

30.



EJEMPLO 2.

Ácido 3-hidrazino-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-carboxílico

5. 15 g de ácido 3-metilmercapto-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-carboxílico en 100 cc de alcohol absoluto se tratan con 22 cc de hidrato de hidrazina al 98% y se calientan al reflujo durante 2 horas. La sal hidrazínica se centrifuga, se lava con alcohol absoluto y se seca. Se la purifica disolviéndola en la cantidad mínima de agua con ebullición, se decolora con negro animal, se filtra y el producto se
10. reprecipita por la adición de una cantidad suficiente de alcohol. A fin de liberar el ácido de su sal, se disuelve esta última en la cantidad mínima de agua con ebullición. La solución se enfría luego y se acidifica en frío con ácido clorhídrico concentrado. Después de reposar durante
15. la noche en el refrigerador, el ácido se centrifuga y el producto, ácido 3-hidrazino-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-carboxílico, recristaliza en un gran volumen de agua; punto de fusión,  $> 300^{\circ}$ .

20. El ácido 3-metilmercapto-5-hidroxi-1,2,4-triazin-6-carboxílico empleado como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

25. Se calientan, durante 6 horas al reflujo, 0,5 moles de mesoxalato sódico disueltos en 500 cc de agua y 0,5 moles de tiosemicarbazida agregada. Después de enfriar, se filtra la mezcla, se la acidifica en frío con ácido clorhídrico concentrado, se deja reposar durante la noche en la nevera y se centrifuga. El ácido 5-hidroxi-3-mercapto-1,2,4-triazin-6-carboxílico funde a  $223-225^{\circ}$ .

30. 0,1 moles del producto anterior se disuelven en 175 cc de hidróxido sódico 2n y se agitan con 0,11 moles



255415

de yoduro metílico. Después de homogenización, se prosigue la agitación durante una hora más, luego se acidifica en frío con ácido clorhídrico concentrado y se deja reposar durante la noche en el refrigerador. Los cristales de ácido 5-hidroxi-3-metilmercapto-1,2,4-triazin-6-carboxílico

5.

se centrifugan y se secan; punto de fusión, 212-215°.

EJEMPLO 3.

3,5-dihidrazino-6-etil-1,2,4-triazina

10.

30 g de 3,5-dimercapto-6-etil-1,2,4,-triazina se disuelven en 245 cc de alcohol absoluto y se tratan con un total de 245 cc de hidrato de hidrazina; luego se calientan durante 10 horas en baño de agua hirviente. El hidrato de hidrazina se agrega a porciones de la manera siguiente: 45 cc se agregan al empezar y a continuación se agregan otros 25 cc cada hora aproximadamente. Al principio de la reacción y hacia el final de ella, se observa un vigoroso desprendimiento de sulfuro de hidrógeno. Se concentra la mezcla a la mitad aproximadamente del volumen original y se la deja reposar en frío. El precipitado se separa por centrigración y se lava por dos veces con alcohol absoluto. Las lavazas alcohólicas se combinan con el líquido madre y se vuelve a concentrar en vacío a mitad del volumen. Esta operación se repite por tanto tiempo como permanece filtrable el producto separado. El producto, 3,5-dihidrazino-6-etil-1,2,4,-triazina, se cristaliza en unas 10 partes en volumen de metanol. Se le seca sobre cloruro cálcico en vacío, a temperatura ambiente, hasta que el producto muestra un punto de fusión de 165°.

15.

20.

25.

30.

La 3,5-dimercapto-6-etil-1,2,4-triazina empleada como material de partida, puede obtenerse de la manera



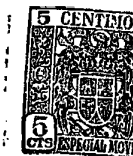
25844

siguiente:

5. Se suspenden en 250 cc de éter anhidro 27 g de metilato sódico. Se agrega, gota a gota y con refrigeración, una mezcla de 51 g de propionato de etilo y 73 g de oxalato de dietilo. Se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se separan por destilación a presión normal el éter y el alcohol. El residuo sólido se tritura con 150 cc de ácido clorhídrico frío, diluido, hasta disolución completa. Se separa por decantación la capa oleosa.
10. Luego se calienta a reflujo durante 3 horas con 280 cc de agua y 140 cc de ácido clorhídrico concentrado. A la solución todavía caliente se agregan 35 g de tiosemicarbazida en 350 cc de agua y se deja reposar durante la noche en la nevera. La tiosemicarbazona de ácido metilpirúvico así obtenida, después de cristalización en agua, funde
15. a 172-173°.

20. 40 g del producto anterior se calientan a reflujo durante una hora con 250 cc de hidróxido sódico 2n. Después de acidificar con ácido clorhídrico concentrado, se cristaliza en agua la 3-mercapto-5-hidroxi-6-etil-1,2,4-triazina; punto de fusión, 166-167°.

25. 26,5 g de pentasulfuro fosfórico se agregan a una suspensión de 30 g de 3-mercapto-5-hidroxi-6-etil-1,2,4-triazina pulverizada en 910 cc de piridina anhidra. Se calienta la mezcla al reflujo, primeramente en un baño de agua hirviente durante 2 horas y luego en un baño de aceite durante 20 minutos. A continuación se concentra la mezcla a una cuarta parte aproximadamente del volumen. Se separa por decantación la solución piridínica y se vierte en unos
30. 400 cc de agua caliente, tras lo cual se expulsa algún



119

sulfuro de hidrógeno. Se deja reposar el material durante la noche en la nevera y luego se separa por centrifugación el precipitado de color anaranjado. El producto, 3,5-dimercapto-6-etil-1,2,4-triazina, se purifica disolviéndolo en

5. solución de hidróxido sódico y precipitándolo luego con ácido clorhídrico; punto de fusión, 185-186°. Rendimiento, 90-95%.

EJEMPLO 4.

3,5-dihidrazino-6-fenil-1,2,4-triazina

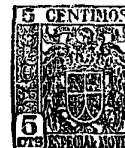
10. Se calientan al reflujo, durante 10 horas, 8 g de 3,5-dimercapto-6-fenil-1,2,4-triazina en 70 cc de etanol y 48 cc de hidrazina al 98%. Luego se evapora la mezcla reaccional hasta casi sequedad en baño maría. El residuo oleoso cristaliza después de trituración con un poco de agua. El producto se recrystaliza en un poco de agua y se

15. seca a 100°/20 mm en presencia de pentóxido fosfórico. Se obtiene así 3,5-dihidrazino-6-fenil-1,2,4-triazina amarilla, exenta de azufre, con un punto de fusión inconcreto (reblandecimiento a 145°, descomposición a 175-180°).

20. La 3,5-dimercapto-6-fenil-1,2,4-triazina empleada como material de partida pueden obtenerse de la manera siguiente:

25. Una solución fría de 15 g de hidróxido sódico en 70 cc de agua se agrega, gota a gota, con agitación, a una suspensión de 50 g de ácido mandélico en 70 cc de agua. Se añaden 300 g de hielo finamente pulverizado y luego se trata la mezcla en pequeñas porciones con 36,5 g de permanganato potásico, con agitación. Se mantiene la temperatura entre -2 y -4°. Al final de la adición, se agita la mezcla durante 1 1/2 horas, a la misma temperatura, y se agregan luego 30 cc

30. aproximadamente de alcohol. A continuación se separa por



197419

filtración dióxido de manganeso y el filtrado se concentra a un volumen de 250 cc aproximadamente. La solución así obtenida se trata gota a gota y con agitación, a una temperatura inferior a 20°, con ácido sulfúrico concentrado. Se

5. separa por filtración el ácido benzoico precipitado. El filtrado se ajusta a pH 9-10 por la adición, gota a gota, de hidróxido sódico al 30%, manteniendo la temperatura por debajo de 20°. La solución obtenida se calienta en baño maría (60-70°) y se trata con 25 g de tiosemicarbazida.
10. Luego se deja la solución durante 3/4 de hora a la misma temperatura. Se la enfría, se filtra y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, para obtener 3-mercapto-5-hidroxi-6-fenil-1,2,4-triazina; punto de fusión, 258-259°.

15. 3,5-dimercapto-6-fenil-1,2,4-triazina se obtiene de 8,5 g de 3-mercapto-5-hidroxi-6-fenil-1,2,4-triazina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3; punto de fusión, 234-235° ( en alcohol).

EJEMPLO 5.

3,5-dihidrazino-6-bencil-1,2,4-triazina

20. Se calientan al reflujo, durante 10 horas, 10 g de 3,5-dimercapto-6-bencil-1,2,4-triazina en 75 cc de metanol, junto con 50 cc de hidrazina al 98%. Luego se evapora hasta sequedad la mezcla reaccional. El residuo viscoso se hace cristalizar por tratamiento con una mezcla anhidra de metanol-éter. Por recristalización en metanol con adición
25. de negro animal, se obtiene un producto de color cremoso, que se vuelve rápidamente pardo con la exposición al aire. El punto de fusión de la 3,5-dihidrazino-6-bencil-1,2,4-triazina no es concreto. El producto reblandece a unos
30. 102-103° y después se descompone gradualmente.



258419<sup>27</sup>

La 3,5-dimercapto-6-bencil-1,2,4-triazina empleada como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

5. Se disuelven en 175 cc de hidróxido sódico 26 g de ácido fenilpirúvico. Esta solución se agrega a 60-70° a una solución de 17 g de tiosemicarbazida en 170 cc de agua y se deja reposar durante 1/4 de hora. Luego se filtra y el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado para obtener 3-mercapto-5-hidroxi-6-bencil-1,2,4-triazina; punto de fusión, 188-190° ( en alcohol al 50%).

10. De 14 g de 3-mercapto-5-hidroxi-6-bencil-1,2,4-triazina se obtiene 3,5-dimercapto-6-bencil-1,2,4-triazina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3; punto de fusión, 181-182° ( en alcohol al 50% ).

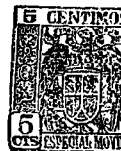
15. EJEMPLO 6.

3,5-dihidrazino-1,2,4-triazina

20. A una solución de 40 g de 3,5-dimercapto-1,2,4-triazina en 300 cc de alcohol absoluto se agregan lentamente, con agitación, 75 cc de hidrato de hidrazina al 98%. Se calienta la mezcla en baño maría y cada dos horas se agregan 60 cc adicionales de hidrato de hidrazina. Después de agregar un total de 315 cc de hidrato de hidrazina, se calienta la mezcla durante dos horas más (en total 10 horas) y luego se deja reposar durante la noche en frío. La 3,5-dihidrazino-1,2,4-triazina amarilla funde a 220-221° (descomposición).

25. La 3,5-dimercapto-1,2,4-triazina puede obtenerse de la manera siguiente:

30. 165 g de tartrato de etilo se disuelven en 1600 cc de ácido acético y luego se agregan, a 15-20°, 550 g de tetraacetato de plomo. Se agita la mezcla durante 7 horas a



258419

temperatura ambiente. Luego se enfría y se agregan, a temperatura inferior a 10°, 150 cc de ácido sulfúrico concentrado; a continuación se filtra. Al filtrado se agrega una solución de 80 g de tiosemicarbazida en 800 cc de agua y se deja reposar durante 12 horas en frío. Se obtienen 100-106 g (65-69%) de etilglicoxilato tiosemicarbazona, con un punto de fusión de 177-178°. Concentrando el líquido madre, se obtiene una cantidad adicional del producto de reacción.

5.

10.

87,5 g (0,5 moles) del producto anterior se disuelven en un litro de hidróxido sódico 1n y se calientan al reflujo durante una hora en baño maría a 90°. Después de enfriar, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La 3-mercapto-5-hidroxi-1,2,4-triazina funde 260-262°. Rendimiento, 48-52 g.

15.

A 30 g de 3-mercapto-5-hidroxi-1,2,4-triazina en 1100 cc de piridina seca se agregan 31 g de pentasulfuro fosfórico. Se calienta la mezcla al reflujo en baño de agua hirviente durante 1 1/2 horas, con agitación. La solución se vuelve de color oscuro durante el curso de la reacción. Luego

20.

se la enfría y a continuación se separa la piridina por decantación y se destila en vacío hasta que se presenta abundante cristalización. Al residuo se agregan 500 cc de agua caliente, después de lo cual se desprende algún sulfuro de hidrógeno. A continuación se deja reposar en frío durante

25.

la noche. La 3,5-dimercapto-1,2,4-triazina funde a 230° (descomposición).

#### EJEMPLO 7.

#### 3,5-dihidrazina-6-metil-1,2,4-triazina

30.

Tratando 3,5-dimercapto-6-metil-1,2,4-triazina con un gran exceso de hidrazina al punto de ebullición en



258419

alcohol, se obtiene 3,5-dihidrazino-6-metil-1,2,4-triazina; punto de fusión, 218-220° (con descomposición). Rendimiento, 72%.

5. La 3,5-dimercapto-6-metil-1,2,4-triazina empleada como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

10. Se agregan a una solución de 0,5 moles de tiosemi-carbazida en 500 cc de agua, preparada a 60-70°, 0,5 moles de ácido pirúvico. Se deja reposar la mezcla durante la noche en el refrigerador. Se centrifuga la tiosemicarbazona y se disuelve en 1500 cc de hidróxido sódico 1n.

15. Después de calentar al reflujo durante 1 hora, se filtra la solución en frío y se la acidifica en frío con ácido clorhídrico concentrado. Después de reposar durante la noche en el refrigerador, la 3-mercapto-5-hidroxi-6-metil-1,2,4-triazina así obtenida se centrifuga y se seca; punto de fusión, 210-212°.

20. 3-mercapto-5-hidroxi-6-metil-1,2,4-triazina se trata con pentasulfuro fosfórico en piridina, tal como se describe en el Ejemplo 3, para obtener 3,5-dimercapto-6-metil-1,2,4-triazina; punto de fusión, 215-217°.

EJEMPLO 8.

3,5-dihidrazino-1,2,4-triazina

25. 3-mercapto-5-hidroxi-1,2,4-triazina se hace reaccionar como en el Ejemplo 3, con pentasulfuro fosfórico en piridina. La 3,5-dimercapto-1,2,4-triazina así producida se trata directamente, sin purificación preliminar, con un exceso de hidrazina en alcohol. Después de calentar al reflujo durante 10 horas, se obtiene con el enfriamiento el producto, 3,5-dihidrazino-1,2,4-triazina; punto de fusión 226°.

30.



EJEMPLO 9.

250410

3,5-dihidrazino-6-n-propil-1,2,4-triazina

5. 10 g de 3,5-dimercapto-6-n-propil-1,2,4-triazina en 70 cc de alcohol se tratan a porciones con un total de 70 cc de hidrazina (14 cc cada 2 horas) y se calienta al reflujo durante un total de 10 horas. Se concentra la mezcla en vacío y luego se la deja reposar en frío. El producto, 3,5-dihidrazino-6-n-propil-1,2,4-triazina, se cristaliza en una pequeña cantidad de metanol; punto de fusión 117-118° (con descomposición).

10. La 3,5-dimercapto-6-n-propil-1,2,4-triazina empleada como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

15. 27 g de metilato sódico se suspenden en 250 cc de éter anhidro. A la suspensión se agrega gota a gota, con agitación y enfriamiento, una mezcla de 58 g de butirato de etilo y 73 g de oxalato de etilo. Se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se evaporan el éter y el alcohol. El residuo oleoso se recoge en ácido clorhídrico diluido. Se extrae con éter, se separa por destilación el éter y el residuo se calienta a reflujo durante 3 horas con 280 cc de agua y 140 cc de ácido clorhídrico concentrado. A la solución homogénea y caliente se agrega una solución de 35 g de tiosemicarbazida en 350 cc de agua, preparada a 60-70°. Se deja reposar la mezcla en frío durante la noche, tras lo cual precipita la tiosemicarbazona de ácido alfa-cetovalérico. Después de cristalización en agua, el producto funde a 164-165° (con descomposición).

30. 30 g de la tiosemicarbazona así obtenida se calien-



258410

tan a reflujo con 175 cc de hidróxido sódico 2n durante una hora. Después de acidificar con ácido clorhídrico concentrado, la 3-mercapto-5-hidroxi-6-n-propil-1,2,4-triazina obtenida se cristaliza en alcohol al 50%; punto de fusión,

5. 149-150°.

20,8 g de pentasulfuro fosfórico se agregan a una suspensión de 20 g de 3-mercapto-5-hidroxi-6-n-propil-1,2,4-triazina en 750 cc de piridina seca. Se calienta la mezcla al reflujo durante una hora, tras lo cual resulta una solución oscura. Se la evapora en vacío hasta casi sequedad y se recoge el residuo en agua. El producto, 3,5-dimercapto-6-n-propil-1,2,4-triazina, se precipita y recristaliza en alcohol al 50%; punto de fusión, 160-162°.

10.

E J E M P L O 10.

15.

3,5-dihidrazino-6-n-heptil-1,2,4-triazina

A 8 g de 3,5-dimercapto-6-n-heptil-1,2,4-triazina en 80 cc de alcohol absoluto se agrega un total de 40 cc de hidrazina al 98% en un período de 10 horas (3 cc cada dos horas). La mezcla reaccional se calienta al reflujo. Después de enfriamiento, se separa un producto que contiene solamente un grupo hidrazino y además un grupo mercapto. Concentrando la mezcla reaccional casi hasta sequedad y cristalizando en metanol, se obtiene 3,5-dihidrazino-6-n-heptil-1,2,4-triazina en forma de un producto amarillo que se descompone entre 70 y 80°.

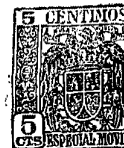
20.

25.

La 3,5-dimercapto-6-n-heptil-1,2,4-triazina empleada como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

30.

A una suspensión de 27 g de metilato sódico en 200 cc de éter anhidro se agregan 43,5 g de oxalato de etilo



2584117

5. y 43,5 g de caprilato de etilo; luego se calienta la mezcla al reflujo durante 10 horas. La mezcla reaccional se trata seguidamente con ácido clorhídrico diluido. Se extrae con éter, se concentra el extracto etéreo y el producto que hierve por debajo de  $120^{\circ}/20$  mm se separa por destilación. El residuo se recoge en 140 cc de agua y 70 cc de ácido clorhídrico concentrado y luego se calienta al reflujo durante 24 horas. A la mezcla reaccional bifásica se agrega una solución de 20 g de tiosemicarbazida en 200 cc de agua, preparada a  $60-70^{\circ}$ . Casi inmediatamente la tiosemicarbazona del ácido alfa-cetopelargónico precipita. Se deja reposar en frío durante 12 horas y luego se cristaliza en éter de petróleo-éter; punto de fusión,  $121-123^{\circ}$ .

15. 20 g de la tiosemicarbazona así obtenida se refluuyen durante 1 hora con una solución de 6,5 g de hidróxido sódico en 80 cc de agua. La solución así obtenida se acidifica luego en frío con ácido clorhídrico concentrado, se filtra y se seca. Se obtienen así 18 g de 3-mercapto-5-hidroxi-6-n-heptil-1,2,4-triazina que funde a  $136^{\circ}$  (después de recristalización en alcohol al 50%).

20. Una suspensión de 17 g de 3-mercapto-5-hidroxi-6-n-heptil-1,2,4-triazina en 350 cc de piridina se trata con 10 g de pentasulfuro fosfórico y se calienta a reflujo durante 1 hora. Se concentra la mezcla reaccional a la mitad de su volumen y luego se recoge en agua. Se extrae con éter, se lava el extracto etéreo con ácido clorhídrico diluido y luego se concentra. La 3,5-dimercapto-6-n-heptil-1,2,4-triazina así obtenida funde a  $122-123^{\circ}$ .

EJEMPLO 11.

30. Monoclorhidrato de 3,5-dihidrazino-6-isopropil-1,2,4-triazina.

753419

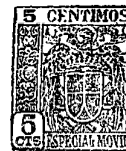


5. 11 g de 3,5-dimercapto-6-isopropil-1,2,4-triazina en 100 cc de alcohol absoluto se tratan con un total de 75 cc de hidrazina al 98% (15 cc cada dos horas) y se calienta al reflujo durante 10 horas. La mezcla reaccional se concentra luego en vacío. El producto oleoso se recoge a continuación en una pequeña cantidad de ácido clorhídrico diluído (1:3) y se separa por filtración el clorhidrato ligeramente soluble. Después de cristalización en una pequeñísima cantidad de agua, se obtiene el monoclorhidrato amarillo 3,5-dihidrazino-6-isopropil-1,2,4-triazina. Tiene un punto de fusión inconcreto y se descompone a unos 230°.

La 3,5-dimercapto-6-isopropil-1,2,4-triazina empleada como material de partida puede obtenerse de la manera siguiente:

15. Se agregan gota a gota 51 g de anhídrido acético a una mezcla de 580 g de acetona anhidra, 36 g de ácido hippúrico y 12 gramos de acetato sódico fundido. Después de calentar al reflujo durante 3 horas, se filtra la mezcla reaccional y el exceso de acetona se expulsa en vacío para obtener 30-35 g de 2-fenil-4-isopropiliden-5-oxazolona bruta.

20. 40 g del producto bruto obtenido se agregan en pequeñas porciones, con agitación, a 200 cc de ácido clorhídrico concentrado y se calienta la mezcla durante 6 horas en baño maría a 70-80°. El ácido benzoico precipitado se separa por filtración. Al filtrado se agrega una solución de 20 g de tiosemicarbazida en 200 cc, preparada a 60-70°. Al cabo de 12 horas, se concentra la mezcla a la mitad de su volumen y la tiosemicarbazona de ácido dimetilpirúvico obtenida se cristaliza en agua; punto de fusión, 170-172°.
- 25.
- 30.



253419

30 g de la tiosemicarbazona anterior se calientan al reflujo durante una hora con 13,5 g de hidróxido sódico en 150 cc de agua. Luego se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico concentrado, se filtra y se seca. La 3-mercapto-5-hidroxi-6-isopropil-1,2,4-triazina, después de cristalización en agua, funde a 215-216°.

5.

13 g del producto precedente se suspenden en piridina y se agregan 10,2 g de pentasulfuro fosfórico. Después de calentar a reflujo durante una hora, se concentra la mezcla reaccional a la mitad de su volumen, en vacío, se recoge en agua y se separa por filtración el producto precipitado. La 3,5-dimercapto-6-isopropil-1,2,4-triazina se purifica disolviéndola en hidróxido sódico 1n, se precipita con ácido clorhídrico diluido y se recristaliza en alcohol al 50%; punto de fusión, 226-228°.

10.

15.

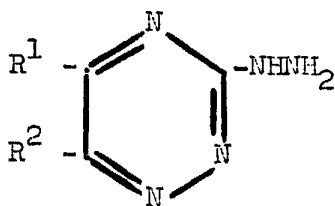
= . =

### N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente francesa Nº 796,125 de fecha 28 de mayo de 1.959.

1. Procedimiento para la fabricación de mono- y dihidrazinotriazinas de la fórmula general

20.



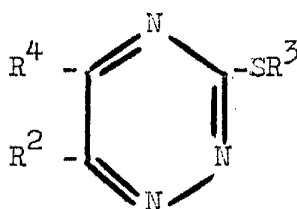
en la cual R<sup>1</sup> representa hidrazino, hidroxilo,



258419

carboxi, alquilo o aralquilo y  $R^2$  representa hidrógeno, hidroxí, carboxi, arilo, aralquilo y, en el caso en que  $R^1$  sea un grupo hidrazino, adicionalmente alquilo,

- 5. y sales de adición de ácido de las mismas, el cual procedimiento comprende el tratar una mono- o dimercaptotriazina de la fórmula general



- 10. en la cual  $R^3$  representa hidrógeno o metilo,  $R^4$  representa  $-SR^3$ , hidroxí, carboxi, alquilo o aralquilo y  $R^2$  representa hidrógeno, hidroxí, carboxi, arilo, aralquilo y, en el caso en que  $R^4$  sea un grupo  $SR^3$ , adicionalmente alquilo, con hidrazina o hidrato de hidrazina.

- 15. 2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual se emplea como material de partida una 3,5-dimercapto- o una 3,5-dimetilmercapto-6-alquilo inferior-1,2,4-triazina, en las que el grupo alquilo inferior contiene de 1 a 7 átomos de carbono.

- 20. 3. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, en el cual se emplea como material de partida una 3,5-dimercapto- o una 3,5-dimetilmercapto-6-etil-1,2,4-triazina.

- 25. 4. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, en el cual se emplea como material de partida una 3,5-dimercapto- o una 3,5-dimetilmercapto-6-n-propil-1,2,4-triazina.

258419



5. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, en el cual se emplea como material de partida una 3,5-dimercapto- o una 3,5-dimetilmercapto-6-isopropil-1,2,4-triazina.

5. 6. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, en el cual se emplea como material de partida una 3,5-dimercapto- o una 3,5-dimetilmercapto-6-butil-1,2,4-triazina.

10. 7. Procedimiento para la fabricación de mono- y dihidrazinotriazinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintiuna páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 27 de mayo de 1.960.

15. F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE.

p. a.

JOAQUÍN GARCÍA MORALES

R/pp.