

404442

-1 JUL.



404442

P.- 51.280
B 224 20 Case P.C.
(Ph) 5354-IH (SDG)

F.C. 22-3-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.²: C07D

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

con domicilio en 235 East 42nd Street, Nueva York 17,
N.Y., Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-(ARIL)-AS-TRIA
ZINA-3,5(2H,4H)-DIONAS"
(Clase Internacional C07d)

27.6.72
MCM

404442

- 1 -

26 FEB. 1975



Esta solicitud se refiere a un procedimiento
novedoso para la preparación de 2-(aril)-as-triazina-
-3,5(2H,4H)-dionas, que se han descubierto como compues
tos potentes que tienen aplicación al compo del control
5 químico de la coccidiosis, que es una grave enfermedad
extenuante de las aves de corral juvenes producida por
una infección de origen protozoario.

Un número limitado de ariltriazina dionas 2-sub
tituidas se ha preparado por la descarboxilación térmica de
10 los ácidos 6-carboxílicos correspondientes. Por lo general,
la descarboxilación térmica se efectua calentando los precu
sors del ácido triazina carboxílico (que se elabora por el
método de Slouka, Monatsh. Chem. 96:134-137 (1965)) a tempe
raturas superiores a sus puntos de fusión. Comúnmente, los
15 puntos de fusión de estos ácidos se encuentran en la escala
de 250-300°C., pero algunos funden a más de 300°C. Como re
sultado de estos altos puntos de fusión, la reacción de piró
lisis depara escasos rendimientos y, por lo general, se carac
teriza por dar lugar a productos secundarios alquitranados y

20

24-2-75

404442 -1 JUL 1967



- 2 -

oscuros de composición desconocida.

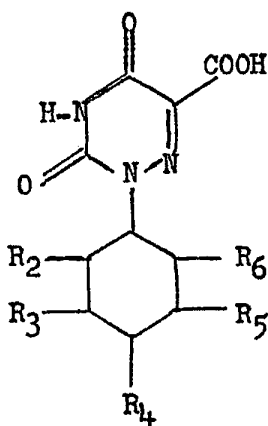
La descarboxilación térmica también es inadecuada para productos que son térmicamente lábiles, como muchos de los compuestos convenientes de este invento.

Por las razones anteriores se ha considerado sumamente conveniente idear un dispositivo para descarboxilar los precursores de ácido 6-carboxílico, con el fin de producir las 2-(aril)-as-triazina-3,5(2H,4H)-dionas a temperaturas considerablemente menores. Se ha descubierto que los ácidos mercaptocarboxílicos y sus ésteres son reactivos excelentes para efectuar la descarboxilación, cuando se emplean a un nivel mínimo de una proporción 0.1 molar, basada en el ácido triazina carboxílico. La proporción preferida entre el ácido triazina carboxílico y el ácido mercaptocarboxílico es, aproximadamente, de 1:1 a 10:1. El ácido mercaptocarboxílico que se prefiere es el ácido mercaptoacético, y el ácido triazinacarboxílico preferido es la 2-[3,5-dimetil-4-(p-cloro-feniltio)fenil]-6-carboxi-as-triazina-3,5(2H,4H)-diona. De preferencia, el procedimiento se desarrolla a una temperatura de 130 a 170°C.

Las 2-fenil-as-triazina-3,5(2H,4H)-dionas, útiles para combatir la coccidiosis, se preparan descarboxilando los correspondientes derivados 6-carboxi por una reacción con un ácido mercaptocarboxílico. Los necesarios derivados del ácido 6-carboxi se obtienen por la hidrólisis ácida de



los compuestos ciano correspondientes, los cuales, a su vez, se elaboran conforme al procedimiento de Slouka, Monatsh. Chem. 94, 258-262 (1963). Este método consiste en la reacción de la sal de fenil diazonio apropiada con cianoacetiluretano, para dar lugar al fenilhidrazono-cianoacetiluretano correspondiente el cual, por la influencia de un álcali o de acetato de sodio-ácido acético o de acetato de amonio-ácido acético, produce el compuesto 6-ciano que se hidroliza para convertirse en el ácido carboxi en condiciones ácidas o alcalinas. Los ácidos carboxi útiles en esta reacción son muy numerosos. Una clase de dichos compuestos, que se prefiere porque depara coccidiostáticos de valor considerable, incluye los compuestos de fórmula:



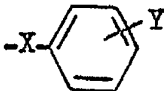
en la cual: cada uno de los símbolos R_2 y R_6 se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, flúor, cloro, ciano y metilo, siempre que cuando menos uno de los símbolos R_2 y R_6 sea hidrógeno o flúor;

404442



- 4 -

cada uno de los símbolos R_3 y R_5 se selecciona del grupo que consta de un primer subgrupo que consta de hidrógeno, ciano, trifluorometilo, halógeno y alquilo inferior; un segundo subgrupo que consta de alcoxi inferior y alquiltio inferior; un tercer subgrupo que consta de nitro y tiocianato;

R_4 se selecciona del grupo que consta de R_3 y un cuarto subgrupo que consta de acetilo, (alquil inferior)-sulfonilo, SO_2NRR_1 y ; siempre que sólo uno de los

símbolos R_3 , R_4 y R_5 se seleccione del tercer subgrupo; y cuando uno de los símbolos R_3 y R_5 , cuando menos, se seleccione del segundo subgrupo; R_4 se selecciona de los subgrupos primero, tercero o cuarto;

cada uno de los símbolos R y R_1 se selecciona del grupo que consta de metilo y etilo;

R y R_1 , cuando se consideran junto con el nitrógeno al cual están adheridos, se seleccionan del grupo que consta de morfolino, tiomorfolino, pirrolo, pirrolino, pirrolidino, piperidino, N-(alquil inferior) piperazino, hexametenimino, 3,4-bicloropiperidino, tiazolidino, imidazolo y delta³-tetrahidropiridino;

X se selecciona del grupo que consta de oxígeno, azufre, $>C=O$ y $-SO_2$; y

Y se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, nitro, ciano, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior.

404442



- 5 -

Cualquier ácido mercaptocarboxílico exento de substituyentes interferentes puede usarse en el procedimiento de este invento. Al efecto, se incluyen diversos ácidos como los siguientes: ácido mercaptoacético, ácido alfa-mercapto-propiónico, ácido beta-mercaptopropiónico, ácido 4-mercapto-butírico y ácido tiosalicílico, así como sus ésteres, en particular, sus ésteres alquílicos inferiores, v.gr.: etilmercaptoacetato. En especial se prefieren los derivados mercapto de los ácidos carboxílicos de hidrocarburo, sobre todo los que tienen hasta once átomos de carbono y, más particularmente, se prefieren los ácidos alfa-mercapto-alcanoicos. Los ácidos que se indican como los preferidos se designan así por su bajo costo y su disponibilidad.

La proporción molar de los reactivos no constituye un factor crítico, y puede variar desde una proporción 0.1 molar, cuando menos, hasta un gran exceso del ácido mercaptocarboxílico. En general se prefieren las proporciones molares, entre el ácido mercaptocarboxílico y el ácido triazina-carboxílico, comprendidas entre 0.1:1 y 10:1.

Las proporciones más altas del ácido mercaptocarboxílico se favorecen, en general, cuando dicho ácido es líquido, caso en el cual el exceso del reactivo también sirve de medio de reacción. Tratándose de mercaptoácidos de alto punto de fusión, puede emplearse adicionalmente un medio de reacción líquido e inerte, es decir, un medio que no ejerza

404442



- 6 -

un efecto perjudicial sobre los reactivos ni sobre el producto en las condiciones de reacción que se empleen. Dichos medios incluyen, por ejemplo, éteres dialquílicos de glicoles de alquileno y éteres de glicol de alquileno, como el éter dimetílico de glicol de etileno, el éter dietílico de glicol de dietileno, etc.

La temperatura de reacción no es un factor crítico. En general, resultan favorables temperaturas que varían de la temperatura ambiente a alrededor de 170°C. Por supuesto, pueden aplicarse temperaturas mayores o menores, pero no demuestran ventajas. Por lo general, se emplean temperaturas de 130° y mayores para reducir el tiempo de reacción a un período de 0.5 a 8 horas. Al consumarse la reacción, el producto puede recuperarse por varios métodos que resultarán evidentes para los expertos en el ramo. Conforme a un procedimiento, la mezcla de reacción se descolora, si así conviene; el pH se ajusta a la escala de 3 a 5; y la mezcla se enfría para que precipite el producto. Alternativamente, la mezcla de reacción se vierte sencillamente en agua y el producto que precipita se colecta. El producto así obtenido se purifica por métodos conocidos de los expertos en la técnica, por ejemplo, recristalizando en disolventes apropiados, cromatografiando en un adsorbente apropiado o combinando estos métodos.

Los presentes agentes pueden administrarse oralmente



a las aves de corral en un vehículo adecuado. Por lo general conviene y, por lo tanto, se prefiere, incorporar los agentes a la alimentación de las aves de corral, de modo que una dosis terapéutica del agente se ingiera con la ración diaria. El agente puede agregarse directamente a la alimentación en esa naturaleza, o en forma de una premezcla o concentrado. Una premezcla o concentrado del agente terapéutico en un vehículo se emplea comúnmente para incluir el agente en la alimentación. Los vehículos adecuados son líquidos o sólidos, según convenga, como el agua, varias harinas; por ejemplo harina de aceite de soya, harina de aceite de linaza, harina de tusa de maíz, y mezclas minerales como las que se emplean comúnmente en las alimentaciones para las aves de corral. Un vehículo particularmente efectivo es la propia alimentación de las aves de corral, es decir, una pequeña porción de la alimentación. El vehículo facilita la distribución uniforme de los materiales activos en la alimentación terminada con la cual se combina la premezcla. Esto es importante porque sólo se requieren pequeñas porciones de los presentes agentes potentes. Es importante que el compuesto se combiene totalmente en la premezcla y, posteriormente, en la alimentación. A este respecto, el agente puede dispersarse o disolverse en un vehículo oleoso apropiado, por ejemplo, aceite de soya, aceite de maíz, aceite de algodón, etc., o en un disolvente orgánico volátil, combinándose luego con



el vehículo. Debe observarse que las proporciones del material activo en el concentrado son susceptibles de una gran variación, ya que la cantidad del agente en la alimentación terminada puede regularse combinando la proporción apropiada de la premezcla con la alimentación para obtener un nivel conveniente del agente terapéutico.

Concentrados de gran potencia pueden ser combinados, por el fabricante de la alimentación, con vehículos proteínáceos como la harina de aceite de soya y otras harinas, como se describe antes, para producir suplementos concentrados que son adecuados para dar una alimentación directa a las aves de corral. En dichos casos, se permite a las aves de corral consumir la dieta usual. Alternativamente, dichos suplementos concentrados pueden incorporarse directamente a la alimentación para producir una alimentación terminada y nutricionalmente balanceada, que contiene un nivel terapéuticamente efectivo de uno o más de los compuestos de este invento. Las mezclas se combinan totalmente por procedimientos comunes, por ejemplo, en una mezcladora de doble revestimiento, para lograr homogeneidad. La alimentación terminada para aves de corral debe contener, aproximadamente, entre el 50 y el 80 por ciento de granos, entre el 0 y el 10 por ciento de proteínas animales, entre el 5 y el 30 por ciento de proteínas vegetales, entre el 2 y el 4 por ciento de minerales, junto con fuentes vitamínicas suplementarias.



- 9 - 404442

Desde luego, para los expertos en el ramo es evidente que los niveles de uso de los compuestos que se describen en la presente varían según las circunstancias. Una medicación continua de nivel bajo durante el período de crecimiento, o sea, durante las primeras 8 a 12 semanas para los pollos, es una medida profiláctica efectiva. Tratándose de infecciones establecidas, pueden necesitarse niveles más altos para superar la infección.

Los presentes compuestos pueden emplearse a niveles considerablemente bajos dentro de la alimentación, para prevenir o tratar la coccidiosis. Por lo general, las composiciones alimenticias del presente invento contienen una cantidad muy pequeña de los compuestos 2-fenil-as-triazina de este invento, y una cantidad principal de una alimentación nutricionalmente balanceada, como se describe antes. Se ha descubierto que composiciones alimenticias que contienen una cantidad tan pequeña como la de 0.0015 por ciento del presente agente combaten efectivamente la coccidiosis. Pueden emplearse cantidades grandes del agente, hasta del 0.1 por ciento y aun mayores. Naturalmente, concentraciones inferiores al 0.0015 por ciento deparan cierto control de las infecciones. La escala de concentración favorable en las composiciones alimenticias varía, aproximadamente, del 0.0015 por ciento al 0.05 por ciento. La escala preferida oscila entre el 0.0015 y el 0.025 por ciento de la ración. Cuando se

404442



- 10 -

administran incorporándolos al agua de beber, de preferencia como una sal alcalinometálica o como una sal metálica alcalinotérrea, los compuestos que se describen en la presente se emplean a niveles de la mitad de la dosis que se indica antes para las alimentaciones.

Las composiciones y suplementos alimenticios presentes también pueden contener otros agentes terapéuticos efectivos, por ejemplo antibióticos, para activar el desarrollo y la salud general de las aves de corral, así como compuestos sulfa que pueden aumentar la efectividad de los coccidiostáticos presentes.

Los ejemplos que siguen son ilustrativos y en modo alguno limitan el alcance de las cláusulas anexas.

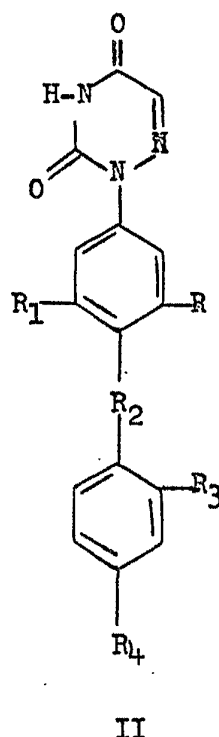
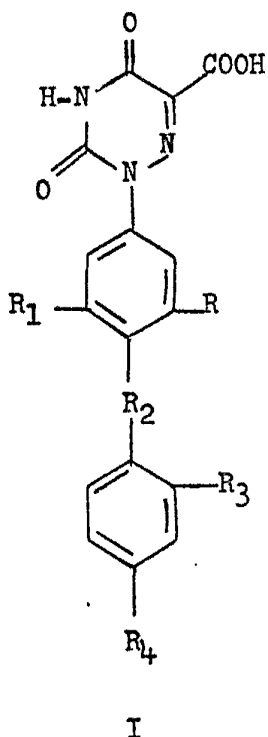
EJEMPLOS I-XIV

Los siguientes reactivos y procedimientos se emplean en los Ejemplos I-XIV, como se muestra en la tabla que se ofrece en seguida. El ácido triazina carboxílico (I) se incorpora al ácido mercaptocarboxílico que se ha precalentado a 100°C. La solución resultante se calienta como se indica adelante, y la consumación de la reacción se comprueba por una cromatografía en capa delgada. La solución caliente se vierte en agua y el sólido que precipita se filtra. El producto (II) cristaliza en etanol. En un ejemplo (Ejemplo V) la reacción se lleva a cabo en presencia de la diglima que es un disolvente inerte.

404442



- 11 -



Ejem plo No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Cantidad de Triazina I Usada (g)	Acido mer- capto car- boxílico
I	CH ₃	CH ₃	S	H	Cl	159	Acido mercap- toacético
II	Cl	H	C=O	H	Cl	3.28	Acido mercap- toacético
III	Cl	H	O	H	Cl	2.26	Acido mercap- toacético
IV	Cl	H	O	H	Br	11.0	Acido mercap- toacético
V	CH ₃	H	O	H	Br	1.0*	Acido tiosa- licílico

404442



- 12 -

Ejem plo No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Cantidad de Triazina I Usada (g)	Acido mer- capto car- boxílico
VI	Cl	H	O	CH ₂ CH ₃	H	1.93	Acido alfa- mercapto- propionico
VII	Cl	H	O	CH ₂ CH ₃	H	1.93	Acido beta- mercapto- propionico
VIII	Cl	H	O	CH ₂ CH ₃	H	.965	Acido 4-mer- captobutirico
IX	CH ₃	Cl	S	H	Cl	8.2	Acido mercap- toacetico
X	CH ₃	Cl	C=O	H	Cl	2.14	Acido mercap- toacetico
XI	Cl	H	O	H	I	10.0	Acido mercap- toacetico
XII	CF ₃	H	O	CH ₃	Cl	5.0	Acido mercap- toacetico
XIII	Cl	H	O	Cl	Cl	0.41	Mercaptoace- tato de etilo
XIV	CH ₃	CH ₃	S	H	Cl	4.04	Acido mercap- toacetico

* La triazina se disolvió en 3.5 ml. de diglima antes de incorporarse al ácido mercapto.



Ejem plo No.	Cantidad de acido usada(g)	Propor cion molar (I:áci do)	Produc to II (g)	Rendi mien- to, %	Punto de fu sion (OC.)	Temp.de reaccion (OC.)	Tiempo de reac cion (horas)
I	211	1:5.87	89.6	64.1	135-136	155	2
II	6.62	1:8.99	2.52	87	199-202	165	1.5
III	5.3	1:10	1.21	60	189-191	130	0.5
IV	14.59	1:6.32	9.42	85	203-204	150	1.5
V	.368	1:1	.492	55	179-181	160	4
VI	2.35	1:4.41	.996	57.6	105-107	150	1
VII	2.35	1:4.41	1.0	58.4	106-107	150	0.83
VIII	1.17	1:4.45	.594	69.5	105-107	150	1.25
IX	27.0	1:15.45	7.2	98.0	92-94	170	1.6
X	2.14	1:6.28	1.67	88	130-135	170	1.3
XI	13.5	1:7.1	7.0	77	218-220	170	4
XII	6.75	1:6.5	4.7	90	127-129	160	3
XIII	0.373	1:3.25	0.31	84.2	137-139	160	1
XIV	0.92	1:0.1	1.8	50	135-136	155	4

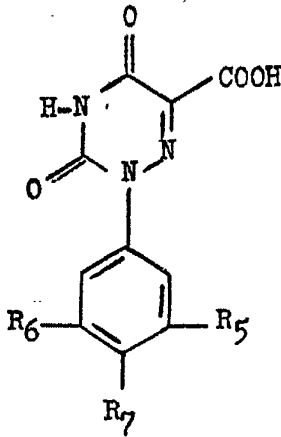
- 1 JUL 1972



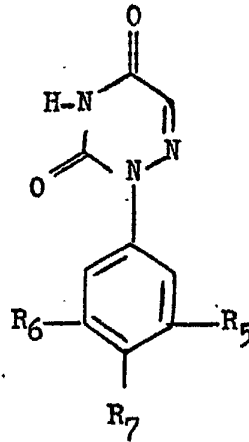
- 14 - 404442

EJEMPLOS XV-XVII

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos I-XIV, pero empleando los ácidos triazinacarboxílicos de la fórmula III que aparece en seguida, se obtienen los productos (IV).



III



IV

Ejemplo No.	R ₅	R ₆	R ₇	Cantidad de III usada (g)	Acido mercaptoacarboxílico
XV	H	H	NO ₂	63.6	Acido mercaptoacético
XVI	CO ₂ H	H	H	60.0	Acido mercaptoacético
XVII	CH ₃	Cl	H	57.0	Acido mercaptoacético

- 1 JUL 1972

404442

- 15 -



Ejem plo No.	Cantidad de ácido usada(g)	Propor cion mo lar (III: ácido)	Produc to IV (g)	Rendi mien- to, %	Punto de fu sion (OC.)	Temp.de reaccion (OC.)	Tiempo de reac cion (horas)
XV	81.0	1:3.84	42	78.5	228	100	3
XVI	607	1:30.6	45.3	90	325-327	170	1.6
XVII	67.5	1:4.58	23.0	61	180-181	160	2

404442

26 FEB.



5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 7 de Julio de 1.971, bajo el número 160.530, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar 2-(aril)-as-triazina-3,5(2H,4H)-dionas, caracterizado por poner en contacto, a una temperatura de aproximadamente 130 a 20 170°C, el ácido 2-(aril)-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dioxo-as-triazina-6-carboxílico con al menos una proporción aproximadamente 0,1 molar de un ácido carboxílico de hidrocarburo sustituido con mercapto, o de un éster alquílico inferior de éste, hasta que la reacción se completa materialmente, manteniéndose la proporción de dicho ácido mercaptoar

25

404442

26 FEB. 1975



boxílico a dicho ácido triazina-carboxílico entre aproximadamente 0,1:1,0 y 10:1.

5 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que dicho ácido mercaptocarboxílico es el ácido mercaptoacético.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que dicho ácido 6-carboxílico es la 2-3,5-dimetil-4-(p-clorofeniltio)-fenil7-6-carboxi-as-triazina-3,5-(2H,4H)-diona.

10 4ª.- Un procedimiento para preparar 2-(aril)-as-triazina-3,5(2H,4H)-dionas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

26 FEB. 1975

Madrid,

P.A. Alberto de Elizalde

Por Poder,