



416492

SPAIN 0492

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

CALBIOCHEM

entidad norteamericana, domiciliada en
10933 North Torrey Pines Road, La Jolla,
California 92037, U.S.A., relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 6-
-AZAURACILO"

= = = = =

Inventores: William Drell y Donald E. Gueffroy



416492

RESUMEN DE LA EXPOSICION

Se produce 6-azauracilo combinando tiosemi carbacida; ácido glioxílico y sulfato dimetílico en solución acuosa. Tiene lugar ciclización con la producción del producto deseado. El proceso es simple, da buenos rendimientos y requiere sólo materias de partida que se hallan en el comercio, y se adapta fácilmente a la síntesis en flujo continuo.

Esta solicitud es una continuación en parte de nuestra solicitud, también pendiente, número de serie 112.775, presentada el 4 febrero 1971.



Int. Cl. CO7C

F. C. 25-6-75 416492

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a un procedimiento mejorado para preparar 6-azauracilo (2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazina-3,5-diona). - - - - -

5. El 6-azauracilo es un compuesto de importancia creciente. Es un intermedio para la producción de drogas farmacéuticamente útiles y se ha hallado que tiene valor como aditivo de piensos para avicultura, para combatir la coccidiosis. En la literatura aparecen cierto número de métodos de preparación de este compuesto, siendo referencias representativas las siguientes: - - - - -

15. Gut, J.: Adv. Heterocyclic Chem. 1 204 (1963)
 Seibert, W.: Chem. Ber. 80 494 (1947)
 Barlow et al.: J. Am. Chem. Soc. 78 1258 (1956)
 Gut, J. et al.: Coll. Czech. Chem. Comm. 24 2986 (1959)
 Bobek, M. et al.: Ibid. 32 1295 (1967). - - - - -

20. Los métodos hasta ahora disponibles no son completamente satisfactorios puesto que adolecen, en forma variable, de bajos rendimientos y de etapas complicadas y largas. En el artículo de Bobek et al., citado anteriormente, se describe un método en el que se prepara primero tiosemicarbazona de ácido glioxílico y luego se refluje con agua y yoduro de metilo.

416492



Después del reflujo, la solución se concentra por evaporación y el concentrado se enfría para depositar cristales del compuesto deseado. - - - - -

5. Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la preparación de 6-azauracilo que es esencialmente un procedimiento en una sola etapa que parte de materias primas fácilmente disponibles y que requiere solamente un equipo simple y capaz de dar altos rendimientos. - - - - -

10. Otros objetivos de la invención aparecerán a medida que avance su descripción. - - - - -

15. Hablando de manera general y según las realizaciones ilustrativas de la invención, se disponen conjuntamente, en un ambiente acuoso, tiosemicarbacida, ácido glioxílico y sulfato dimetílico. El orden de adición puede variarse, como resultará en detalle a continuación, y en algunos casos la acción es que se forma tiosemicarbazona de ácido glioxílico, cuya ciclización se realiza por medio del sulfato dimetílico de modo que se forma 6-azauracilo. Durante la ciclización, se forma metilmercaptano pero, dado que éste es gaseoso, no existe problema para separar el 6-azauracilo de la mezcla de reacción. - - - - -

20. Según una primera realización de la invención se disponen conjuntamente tiosemicarbacida y ácido glioxílico en solución acuosa que forman entonces tiosemicarbazona de ácido glioxílico. Ambas materias primas pueden prepararse convenientemente en solución acuosa que luego se mezclan conjuntamente.

416492



- El mezclado se prosigue hasta que ha acabado substancialmente la formación resultante de tiosemicarbazona de ácido glioxílico. Son perfectamente adecuados treinta minutos de mezcla a temperatura ambiente. Entonces se añade sulfato dimetilico a esta mezcla de reacción y, con agitación, se calienta a reflujo y se prosigue el reflujo hasta que se acaba substancialmente la ciclización a 6-azauracilo. Se ha hallado que noventa minutos eran perfectamente suficientes. Durante el reflujo, el metilmercaptano que se desprende puede hacerse pasar a través de una trampa o lavador adecuados para impedir la polución atmosférica. Entonces se enfría la mezcla de reacción dentro del orden de 0°C a aproximadamente 5°C y se mantiene a esta baja temperatura hasta que la cristalización del 6-azauracilo está substancialmente acabada. Se ha hallado que para esto era suficiente un día, es decir, aproximadamente 24 horas. Opcionalmente, se recuperan los cristales, como por ejemplo por filtración o centrifugación, y opcionalmente y preferentemente se lavan los cristales con agua-hielo y finalmente con metanol. Los cristales pueden finalmente secarse, por ejemplo a 50°C.
5. El mezclado se prosigue hasta que ha acabado substancialmente la formación resultante de tiosemicarbazona de ácido glioxílico. Son perfectamente adecuados treinta minutos de mezcla a temperatura ambiente. Entonces se añade sulfato dimetilico a esta mezcla de reacción y, con agitación, se calienta a reflujo y se prosigue el reflujo hasta que se acaba substancialmente la ciclización a 6-azauracilo. Se ha hallado que noventa minutos eran perfectamente suficientes. Durante el reflujo, el metilmercaptano que se desprende puede hacerse pasar a través de una trampa o lavador adecuados para impedir la polución atmosférica. Entonces se enfría la mezcla de reacción dentro del orden de 0°C a aproximadamente 5°C y se mantiene a esta baja temperatura hasta que la cristalización del 6-azauracilo está substancialmente acabada. Se ha hallado que para esto era suficiente un día, es decir, aproximadamente 24 horas. Opcionalmente, se recuperan los cristales, como por ejemplo por filtración o centrifugación, y opcionalmente y preferentemente se lavan los cristales con agua-hielo y finalmente con metanol. Los cristales pueden finalmente secarse, por ejemplo a 50°C.
10. Los rendimientos medios según el procedimiento de esta invención oscilan entre 70% y 85%. El producto es muy puro, presentando una gama de punto de fusión de 274°-277°C. - - - - - .
15. Los rendimientos medios según el procedimiento de esta invención oscilan entre 70% y 85%. El producto es muy puro, presentando una gama de punto de fusión de 274°-277°C. - - - - - .
20. Los rendimientos medios según el procedimiento de esta invención oscilan entre 70% y 85%. El producto es muy puro, presentando una gama de punto de fusión de 274°-277°C. - - - - - .

Las proporciones relativas de las materias de partida pueden variar en cierto grado, como resultará evidente de la siguiente exposición. Si bien teóricamente debe utilizarse un mol de tiosemicarbacida para cada mol de ácido glioxílico, la primera tiene una ligera tendencia a sufrir algo de hidrólisis, de modo que será práctico utilizar por lo menos un ex-

25. Las proporciones relativas de las materias de partida pueden variar en cierto grado, como resultará evidente de la siguiente exposición. Si bien teóricamente debe utilizarse un mol de tiosemicarbacida para cada mol de ácido glioxílico, la primera tiene una ligera tendencia a sufrir algo de hidrólisis, de modo que será práctico utilizar por lo menos un ex-

416492



5. ceso del 5% y preferentemente un exceso del 10% de tiosemicarbacida. Un gran exceso no es necesario y desperdicia los productos, de modo que una gama práctica es de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,25 moles de tiosemicarbacida para cada mol de ácido glicóxico. Cuando se utiliza este ligero exceso de tiosemicarbacida resulta que la reacción avanza hasta su substancial acabado, de modo que para cada mol de ácido glicóxico utilizado se forma substancialmente un mol de semicarbazona de ácido glicóxico. - - - - -
10. También el mecanismo probable de la ciclización requiere un mol de sulfato dimetílico para cada mol de ácido glicóxico de partida. El sulfato dimetílico es, sin embargo, sometido a hidrólisis y además hay ciertos indicios de que un exceso razonable acelera la ciclización. Según ello, se ha hallado que es práctico de aproximadamente 1,1 a aproximadamente
15. 4 moles, siendo el óptimo de aproximadamente 2 moles de sulfato dimetílico para cada mol de ácido glicóxico. - - - - -
20. La proporción relativa de agua puede variar dentro de amplios límites excepto que, desde luego, cuando se utiliza más agua que la óptima, las velocidades de reacción disminuyen y además se hace más difícil la recuperación completa del producto. Se ha hallado que es práctico disolver la tiosemicarbacida con de aproximadamente 8 a aproximadamente 40 veces su peso de agua, preferentemente caliente, a unos 80°C, siendo prácticas y preferidas 12 veces, y disolver el ácido glicóxico o
25. el hidrato de ácido glicóxico con de 2 a 4 veces su peso de agua, que puede hallarse a la temperatura ambiente, siendo el

416492



5. óptimo 3 veces. Los entendidos en la técnica apreciarán que estas gamas pueden sobrepasarse considerablemente y que la distribución de agua entre las dos soluciones puede variar en gran manera. El sulfato dimetílico puede añadirse sin predisolución. Puede observarse que la solución de ácido glioxílico tiene un pH muy bajo, de modo que se prefiere añadir esta solución a la solución de la tiosemicarbacida, como ya se ha descrito, en vez de inversamente. Si el orden de adición se invirtiera, algo de la tiosemicarbacida se hallaría presente en un exceso considerable de ácido glioxílico en solución y entonces la alta acidez tendería a causar hidrólisis de la primera. - - - - -

Se da a continuación un ejemplo de trabajo:

15. Veinte kg de tiosemicarbacida se disuelven en 214 l de agua inicialmente aproximadamente a 80°C en un reactor recubierto de vidrio, de una capacidad de 100 galones (aprox., 378 l). Se disuelven 18,2 kg de monohidrato de ácido glioxílico en 59 l de agua a temperatura ambiente; esta solución se añade al contenido del reactor con mezclado. El mezclado se prosigue durante 30 minutos sin ningún calentamiento externo.

20. Entonces se añaden 37,3 l de sulfato dimetílico, prosiguiéndose el mezclado. Tan pronto como se han añadido, el reactor se lleva a temperatura de reflujo y el reflujo se prosigue durante 90 minutos. El mercaptano desprendido es recogido en una

25. trampa de tipo convencional, utilizando sosa cáustica. La mezcla de reacción se enfría entonces a la gama de 0°C a 5°C y se mantiene en la misma durante 24 horas. Al final de este período, el 6-azauracilo producto se ha separado en forma de crist-



416492

les finos. Estos se recuperan por filtración, se lavan tres veces con porciones de 5 l de agua-hielo y luego se lavan dos veces con porciones de 5 l de metanol. El producto cristalino se seca entonces aproximadamente a 50°C. El rendimiento es

5. aproximadamente de 15 kg de 6-azauracilo. En este ejemplo, las relaciones molares fueron, para cada mol de hidrato de ácido glioxílico , de 1,11 moles de tiosemicarbacida y de 2,0 moles de sulfato dimetílico. - - - - -

El proceso según la realización de la invención acabada de describir posee grandes ventajas prácticas puesto que

10. el producto deseado se prepara en lo que es, esencialmente, un proceso en una sola tanda, y puesto que las materias de partida se añaden al reactor y no deben recuperarse o purificarse productos intermedios o similares, formándose el producto deseado en el mismo reactor. Se evita la dificultad hallada con el uso del yoduro metílico, que surge del hecho de que

15. el yoduro metílico forma dos fases con soluciones acuosas incluso a elevadas temperaturas y se destila así al vapor; dado que el sulfato dimetílico forma una solución homogénea a las

20. temperaturas utilizadas en la invención. Es sorprendente e inesperado que el sulfato dimetílico sea operativo en este proceso dado que es notorio que se hidroliza rápidamente cuando se disuelve en agua, particularmente a temperaturas elevadas. Los inventores son incapaces de explicar el mecanismo implicado, aparte de sugerir la posibilidad de que el sulfato

25. dimetílico sea captado por la tiosemicarbazona más o menos inmediatamente, antes de que se haya destruido por la hidrólisis que tendría lugar necesariamente si estuviera en una simple solución. - - - - -



416492

Si bien se ha descrito esta realización en términos de reflujo para la etapa del proceso en que tiene lugar la ciclización, se observará que la temperatura de aproximadamente 100°C, que depende de la presión atmosférica, que se logra por medio de reflujo no es absolutamente necesaria para efectuar la ciclización. En la práctica, la mezcla de reacción puede mantenerse simplemente a una temperatura elevada de por lo menos aproximadamente 70°C, hasta que se ha acabado la ciclización. Desde luego, en general, cuando menor sea la temperatura, más larga deberá ser esta etapa, de modo que se prefiere refluir tanto por conveniencia como por economía de tiempo. -

Según otra realización de la invención, en la que se disponen conjuntamente las mismas materias en un orden diferente de adición, se puede disponer conjuntamente al principio la tiosemicarbacida y el sulfato dimetilico en solución acuosa. Ello puede hacerse a temperatura ambiente o a temperatura elevada, por ejemplo tan alta como 85°C o incluso 100°C. Si estas materias se disponen conjuntamente a temperatura ambiente, la mezcla de tres fases que se halla inicialmente presente puede agitarse, con lo que forma rápidamente una solución estable y homogénea que es muy estable. Entonces, puede añadirse el ácido glioxílico a esta solución y también aquí la solución puede dejarse a temperatura ambiente o puede calentarse. Si se deja a temperatura ambiente, el metilmercaptano se desprende lentamente durante un período de varios días con una cristalización resultante de 6-azauracilo. Si la solución se calienta, y puede usarse para ello cualquier temperatura desde la ambiente a 100°C, se acelera la transformación a

416492



6-azauracilo. Puede utilizarse cualquier secuencia de temperaturas; por ejemplo, la solución puede dejarse reposar durante un día después de la adición del ácido glioxílico y entonces calentarse y refluirse, siendo suficientes, tal vez, 30 minutos a alta temperatura para acabar la ciclización. - - - -

5. Alternativamente, la tiosemicarbácida y el sulfato dimetílico pueden disponerse conjuntamente en una solución acuosa a temperatura elevada, por ejemplo cualquiera de entre 30°C y 85°C y mezclarse durante algunos minutos y entonces, ya sea inmediatamente o después de un período de tiempo, que puede llegar a varios días, puede añadirse el ácido glioxílico con lo que tiene lugar la formación del producto deseado, rápida o lentamente según la temperatura de la mezcla de reacción sea alta o baja, respectivamente. - - - - -

15. A continuación se da un proceso general de trabajo que ilustra esta realización de la invención para el caso en que la tiosemicarbácida y el sulfato dimetílico se combinen con el agua a elevada temperatura. Para cada mol de tiosemicarbácida se añaden de 1,0 a 1,8 moles de sulfato dimetílico para formar una solución acuosa convenientemente con de aproximadamente 8 a 50 partes en peso de agua para cada parte en peso de tiosemicarbácida, llevándose la solución aproximadamente a 85°C y mezclándose durante 1 hora a 10 minutos. Se añaden entonces de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,5 moles de ácido glioxílico, convenientemente en una solución al 25% en peso de agua, y la mezcla se refluye durante 20 minutos a 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar y se deja

416492



a temperatura ambiente o por debajo durante aproximadamente 24 horas. El 6-azauracilo cristalino que se forma se recoge y puede lavarse con metanol y secarse convenientemente a 50°C-60°C. - - - - -

5. Esta segunda realización de la invención se ilustrará adicionalmente para el caso en que la tiosemicarbácida y el sulfato dimetílico se combinen con el agua a temperaturas relativamente bajas. Aquí también la tiosemicarbácida, el sulfato dimetílico y el agua se añaden en las proporciones acabadas de indicar. Tiene lugar una reacción suavemente exotérmica cuando la tiosemicarbácida entra en solución y la temperatura puede mantenerse relativamente baja, por ejemplo a temperatura ambiente o algo inferior o algo superior, según lo desee el realizador, por adición de hielo. Un volumen final precedido de agua que incluye algo de hielo fundido que puede utilizarse es de aproximadamente 11 ó 12 partes en peso de agua para cada parte en peso de tiosemicarbácida. La etapa siguiente del procedimiento puede tener lugar inmediatamente o bien la solución puede mantenerse a temperatura ambiente durante un período de varias horas, varios días o incluso una o dos semanas, con ventajas obvias desde el punto de vista de la producción práctica. El ácido glicóxico en las proporciones ya dadas y en solución acuosa, convenientemente de 25% a 50% en peso, se añade entonces a la solución, que puede luego dejarse reposar durante varios días como ya se ha descrito, con lo que cristaliza el 6-azauracilo; o bien, esta ciclización puede acelerarse por calentamiento de la mezcla de reacción a temperatura de reflujo y manteniéndola bajo reflujo du-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

416492



rante el período de tiempo necesario para que se acabe la ciclización, tiempo que es de 15 minutos a 2 horas, según las condiciones. La solución caliente se deja enfriar a temperatura ambiente y el 6-azauracilo cristaliza y es recogido. Puede lavarse con agua o metanol y secarse al vacío, si se desea, a peso constante. La refrigeración de la solución a una temperatura inferior a la ambiente, por ejemplo a 5°C, no parece mejorar apreciablemente el rendimiento aunque no existe objeción alguna, desde luego, a que se realice. - - - - -

10. A título de ejemplos específicos, siguiendo el proceso acabado de indicar, se dan a continuación resultados obtenidos en una serie de síntesis según la invención: - - - - -

TABLA I

| <u>Ens. Nº.</u> | <u>DMS Mol</u> | <u>GLYO Mol</u> | <u>Thio & DMS Premez. T°C.</u> | <u>Tiempo antes adición Glioxi</u> | <u>Rendimiento g</u> | <u>Rendimiento %</u> |
|-----------------|----------------|-----------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|
| 1 | 0,63 | 0,62 | 30 | 16 h | 47,0 | 75 |
| 2 | 0,63 | 0,62 | 50 | 16 h | 48,0 | 77 |
| 3 | 0,55 | 0,62 | (a) | (a) | 48,0 | 77 |
| 4 | 0,66 | 0,62 | (a) | (a) | 49,0 | 79 |
| 5 | 0,88 | 0,62 | (a) | (a) | 47,0 | 75 |
| 6 | 0,625 | 0,495 | (a) | (a) | 47,0 | 75 |
| 7 | 0,625 | 0,66 | (a) | (a) | 48,0 | 77 |
| 8 | 0,605 | 0,615 | 30-40 | 48 h | 48,0 | 77 |
| 9 | 0,625 | 0,615 | 30 | 2-3 h | 47,0 | 75 |
| 10 | 0,55 | 0,615 | 30-40 | 2-3 h | 48,0 | 77 |
| 11 | 0,55 | 0,495 | 30-40 | 2-3 h | 47,5 | 76 |

Nota: Se utilizaron en todos los ensayos 0,55 mol de tiosemicar

416492



bacida y 535 ml de agua.

DMS significa sulfato dimetílico

GLYO significa ácido glioxílico

Thio es tiosemicarbacida

5. a) DMS, GLYO, Thio mezclados simultáneamente.

- Esta segunda realización de la invención es especialmente adecuada para la producción de 6-azauracilo por medio de una reacción en flujo continuo, debido al hecho de que los componentes añadidos al reactor de flujo continuo se hallan en forma de solución y pueden así dosificarse fácil y continuamente. Así, puede constituirse un reactor típico de flujo continuo a base de cuatro recipientes en cascada, manteniéndose el nivel de líquido de cada recipiente por medio de un tubo interno de toma. La solución de tiosemicarbacida/sulfato dimetílico es bombeada a través de un caudalímetro y entonces un intercambiador térmico y luego entra en el recipiente de premezcla calentado por vapor a la temperatura elegida, tal como de 80°C a 85°C. La solución de ácido glioxílico se dosifica automáticamente en el recipiente de premezcla utilizando un equipo normal para el control de líquidos. La solución mezclada rebosa entonces hacia el primero de tres recipientes de reacción calentados eléctricamente, que llevan condensadores de reflujo, con sus escapes conectados a un lavador provisto, por ejemplo, de una solución de hipoclorito para oxidar el metilmercaptano de modo que se evite la polución atmosférica. La mezcla de reacción pasa en cascada a través de los tres matraces, sufriendo un reflujo en cada uno de ellos y es
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

416492



recogida y dejada enfriar a temperatura ambiente. El 6-azauracilo resultante se recoge, ya sea continua o discontinuamente, de la solución enfriada. - - - - -

5. Si bien el ácido glioxílico se halla disponible en forma de hidrato o semihidrato, como ya se ha observado, puede desde luego utilizarse en cualquier forma disponible tal como una solución acuosa aproximadamente del 25% o el 50%. - -

10. Se observará que la invención logra sus objetivos. Además, debe sobreentenderse que no se desea quedar limitado por los detalles exactos de proceso que se han descrito, dado que a los entendidos en la materia se les ocurrirán modificaciones obvias. - - - - -

N O T A

15. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

20. 1.- Procedimiento para la producción de 6-azauracilo, caracterizado porque comprende las etapas de disponer conjuntamente tiosemicarbácida, ácido glioxílico y sulfato dimetílico en solución acuosa de modo que se permita la formación de 6-azauracilo, y recuperar el producto así formado de la mezcla de reacción. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho sulfato dimetílico se añade a dicha solu-

416492



ción acuosa después de que dicha tiosemicarbacida y dicho ácido glicoxílico se han añadido primero a la misma. - - - - -

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque, para cada mol de ácido glicoxílico, se utilizan de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,25 moles de tiosemicarbacida y de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 4 moles de sulfato dimetílico. - - - - -

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque dicha tiosemicarbacida y dicho ácido glicoxílico se preparan cada uno por separado en soluciones acuosas y dicha solución de ácido glicoxílico se añade a dicha solución de tiosemicarbacida. - - - - -

15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque dicha ciclización subsiguiente a la adición de dicho sulfato dimetílico se realiza a una temperatura de por lo menos 70°C. - - - - -

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha temperatura se alcanza por reflujo. - - -

20. 7.- Procedimiento para la producción de 6-azauracilo, caracterizado porque comprende las etapas de añadir sulfato dimetílico a una solución acuosa de tiosemicarbazona de ácido glicoxílico, mantener la mezcla así formada a una temperatura de por lo menos 70°C hasta que la ciclización de dicha tiosemicarbazona de ácido glicoxílico a dicho 6-azauracilo esté sustancialmente acabada y recuperar dicha solución acuosa. - - - - -

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracte-

416492



rizado porque se utilizan de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 4 moles de sulfato dimetílico para cada mol de tiosemicarbazona de ácido glioxílico. - - - - -

5. 9.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque dicha temperatura se alcanza por reflujo. - -

10. 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha tiosemicarbazida y dicho sulfato dimetílico se disponen primero conjuntamente en solución acuosa y dicho ácido glioxílico se añade subsiguientemente a dicha solución acuosa. - - - - -

15. 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque para cada mol de tiosemicarbazida se utilizan de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,8 moles de sulfato dimetílico y de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,5 moles de ácido glioxílico. - - - - -

12.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque dicha ciclización se realiza a una temperatura de por lo menos 70°C. - - - - -

20. 13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque dicha temperatura se alcanza por reflujo. - -

25. 14.- Procedimiento para la producción de 6-azauracilo, particularmente de modo continuo y según la reivindicación 10, caracterizado porque dicha solución acuosa de tiosemicarbazida y dicho ácido glioxílico en forma de solución acuosa se dosifican ambos en un primer recipiente de modo que se mezclan entre sí y se calientan a una temperatura de reacción preelegida, porque dicha mezcla de soluciones se hace pasar

416492



continuamente a través de una serie de recipientes de reacción mantenidos a dicha primera temperatura de reacción preelegida y porque dicha mezcla de soluciones que sale del último de dichos recipientes de reacción se enfría y dicho 6-azauracilo se recoge de la misma. - - - - -

5.

15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque dicha temperatura de reacción preelegida es la temperatura a la que refluye dicha mezcla de soluciones.-

10.

16.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 6-AZAURACILO". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciseis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

30 JUN 1973

DEPARTAMENTO DE SUÑOL

M. M. M.

mts.