



P.- 57850

B 30425  
Case 5505

C07D//AGAK

MEMORIA DESCRIPTIVA

427467

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

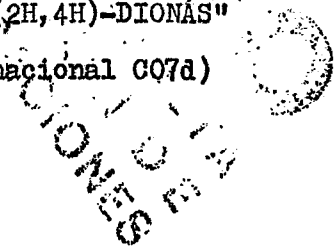
a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York 17,  
Nueva York, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-ARIL-  
-AS-TRIAZIN-3,5-(2H,4H)-DIONAS"

(Clase Internacional C07d)



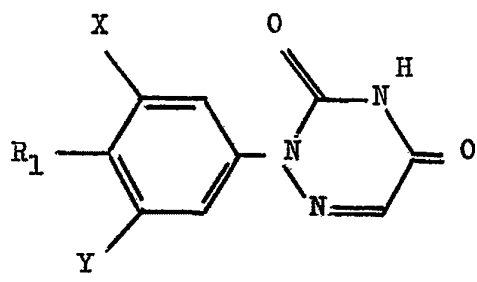
20 JUN 1966

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de 2-aril-as-triazin-3,5(2H,4H)-dionas, una clase de compuestos que tienen actividad cocidostática.

5                    Además de los métodos para la síntesis de las 2-aril-as-triazin-3,5(2H,4H)-dionas señalada en la "La Química de los Compuestos Heterocíclicos", Interscience Publishers, Inv., Nueva York, N.Y. 1956, Vol. 10, Capítulo 2, esta clase de compuestos se ha preparado mediante descarboxilación de las 2-aril-6-carboxi-as-triazin-3,5(2H,4H)-dionas mediante el método de Slouka, Ber., 96, 134 (1965).

Se ha descubierto ahora que la preparación de los compuestos de la Fórmula

15



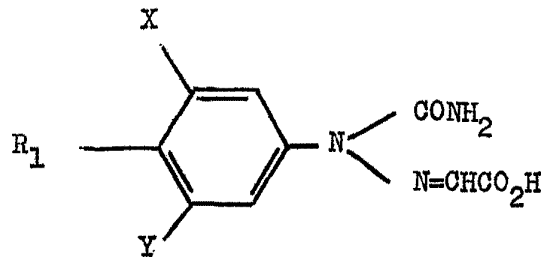
20

en donde X es hidrógeno o metilo; Y es hidrógeno o metilo; Y es hidrógeno, cloro o metilo y R<sub>1</sub> es hidrógeno, 2-clorofenoxi o 2-cloro-4-(N-metil-N-etilsulfamoil)fenoxi,

25

puede lograrse poniendo en contacto un compuesto de la fórmula

5



10

con una cantidad equimolar de una sal de metal alcalino de un ácido alcanónico que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y una cantidad equimolar de un anillo de ácido alcanónico que contiene de 4 a 8 átomos de carbono a temperatura de 75° a 150°C.

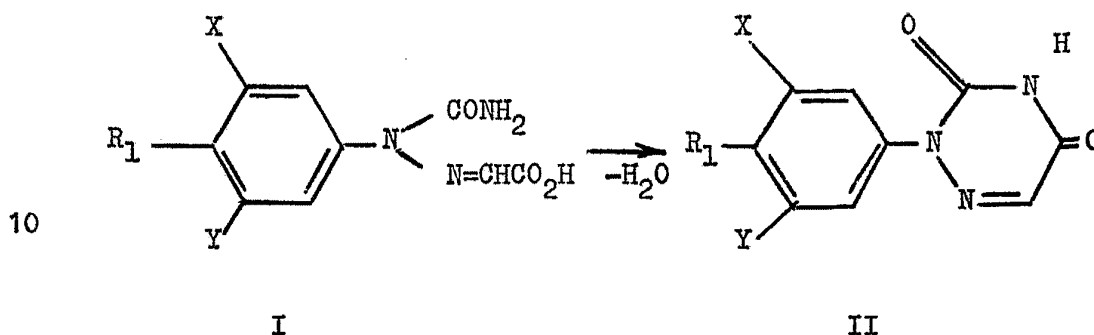
El procedimiento presente difiere de los métodos conocidos para preparar las 2-aril-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dionas en que consiste de la ciclodeshidratación de las 2-arilsemicarbazonas del ácido glioxílico bajo condiciones acídicas.

Es de interés específico el procedimiento de la presente invención en donde la sal de metal alcalino del ácido alcanónico es el acetato de sodio y el anhídri



do de ácido alcanóico es anhídrido acético y los variables X e Y son ya sea cada uno metilo, cada uno hidrógeno o X es metilo e Y es cloro.

5 La reacción anteriormente mencionada se ilustra en la siguiente gráfica.



en donde  $R_1$ , X e Y son como se ha definido anteriormente.

15 Experimentalmente, el compuesto I se pone en contacto con por lo menos cantidades equimolares de una sal de metal alcalino de un ácido alcanóico y un anhídrido del ácido alcanóico. Las cantidades límites superiores de estos reactivos no son críticas y se prefiere que se emplee un exceso de ambos reactivos para obtener

20 altos rendimientos. Puede emplearse tanto así como un exceso de 100 al 200 por ciento de la sal y un exceso de tanto así como de 100 a 500 por ciento del anhídrido sin afectar notablemente la pureza del producto. El ex

25 ceso de aquellos reactivos sirve como una fuerza impul

20 JUN. 1974



sora que permite buenos rendimientos de los productos de reacción en un período de tiempo algo más corto. Además, el orden para combinar estos reactivos no es crítico como un factor que influencia el éxito del procedimiento reivindicado en la presente.

Aún cuando el procedimiento presente puede conducirse puro, es decir sin un solvente se prefiere que se emplee un solvente inerte a la reacción. Dichos solventes o combinaciones de los mismos son aquellos que, bajo las condiciones del procedimiento presente, no reaccionan apreciablemente ni con los reactivos de partida ni con el producto. Se prefiere que los solventes o combinaciones de los mismos en que van a emplearse consistan de solventes apróticos no acuosos aún cuando se tolera una cantidad pequeña de agua sin afectar notablemente los rendimientos ni la pureza del producto resultante. Los solventes que llenan estos requisitos pueden también ser capaces de solubilizar los reactivos apropiados proporcionando de esta manera una sola fase de contacto para los reactivos del procedimiento. Dichos solventes incluyen dimetilformamida, hexametilfosforamida, dimetilsulfóxido, dimetoxietano y tetrahidrofurano. Un solvente preferido para el procedimiento reivindicado consiste del uso de una cantidad excesiva de uno de los reactivos, a saber el anhídrido del ácido alcanóico.



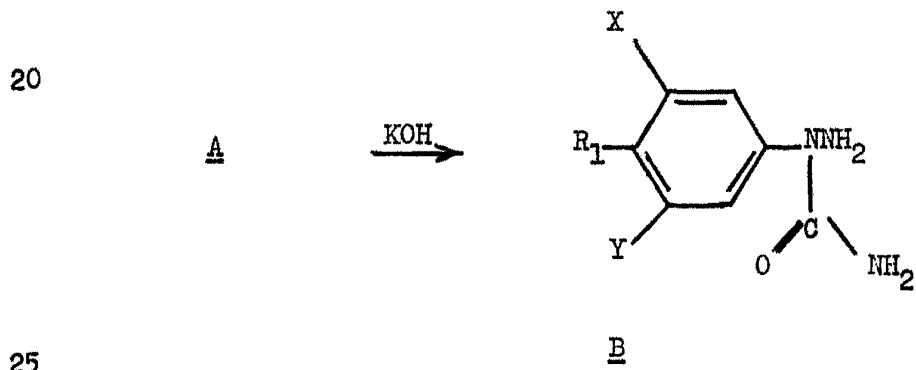
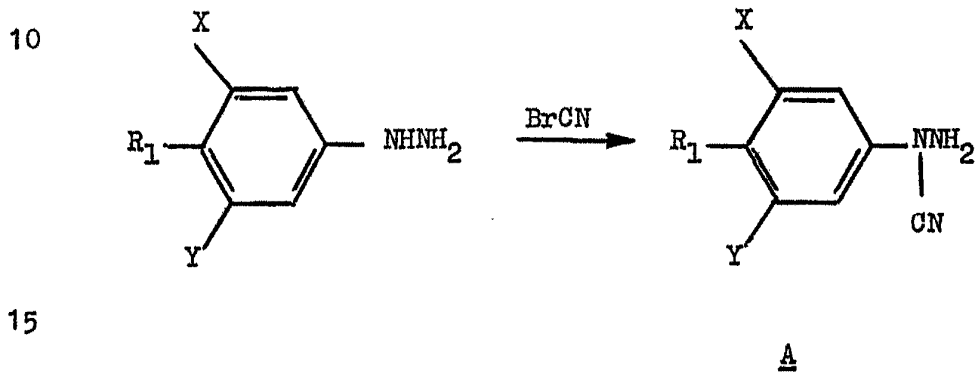
Las temperaturas de reacción pueden variar pero es adecuada una escala preferida de 75° a 150°C. a fin de completar el procedimiento presente dentro de un período de tiempo razonable. Experimentalmente es con  
5 veniente seleccionar como el solvente un anhídrido del ácido alcanólico que tenga una temperatura de ebullición de aproximadamente la temperatura necesaria para llevar a cabo la ciclización. El tiempo de reacción no es crítico y variará dependiendo de la concentración de los  
10 reactivos, la temperatura y la reactividad inherente de los reactivos de partida. Por lo general, cuando se emplean temperaturas de 75° a 150°C. el período de tiempo de reacción variará de aproximadamente 24 a 4 horas, res  
pectivamente.

15 Los reactivos de partida del anhídrido de ácido alcanólico pueden consistir de dos ácidos alcanólicos idénticos o pueden consistir de un anhídrido mezclado en donde dos ácidos alcanólicos diferentes constituyen el an  
hídrido. Además de las sales de metal alcalino de un ácido alcanólico se propone también dentro del alcance de la  
20 presente invención el uso de otras sales básicas de un ácido alcanólico. Estas sales básicas pueden ser sales de metal alcalino terreo o sales de amina terciaria.

25 Al concluir la reacción el solvente se remueve bajo presión reducida y el material residual se trata

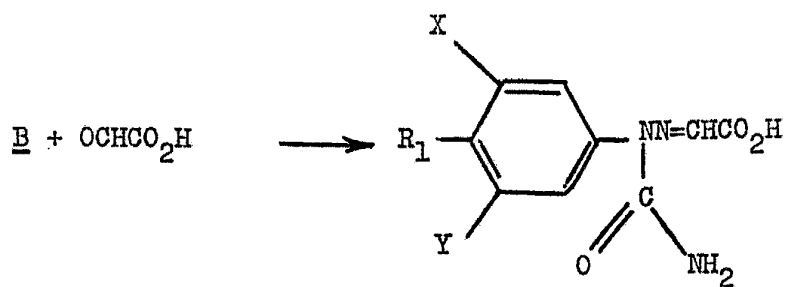
con agua y se ajusta a un pH de 7. El producto puede filtrarse o alternativamente puede extraerse en un solvente inmiscible en agua tal como cloroformo o cloruro de metileno.

5 Las 2-arylsemicarbazonas de ácido glioxílico de partida se sintetizan de acuerdo con la siguiente gráfica.





20 JUN 1974



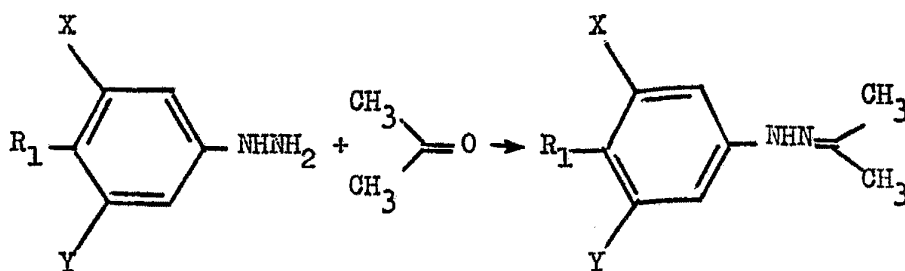
5

Esta vía sintética que conduce a la preparación de B esencialmente es dada a conocer por Pellizzari, Gazz. Chim. Ital., 37(I), 611 (1907).

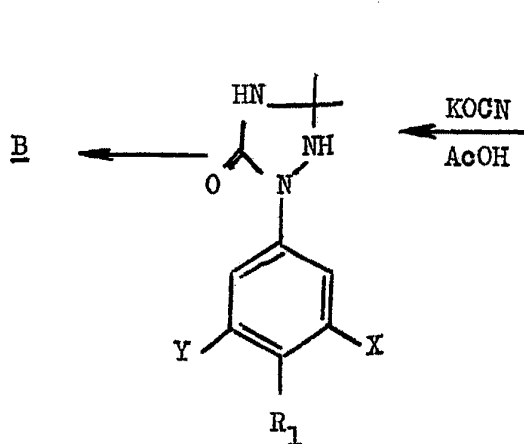
10

Un método alternativo que conduce a B de Schildknecht, y otros, Ann. Chem., 724, 226 (1969) se ilustra de la siguiente manera:

15



20



25

15.6.74

20 JUN



Las 2-substituídas-as-triazin-3,5-(2H,4H)-  
-dionas de la presente invención se dan a conocer en  
la Patente Belga Número 773.583. Esta Patente Belga  
da a conocer la manera de ilustrar los productos de  
5 triazina para controlar la coccidiosis, una infección  
protozoaria en aves de corral juvenes.

Los ejemplos que se dan a continuación se  
proporcionan a modo de ilustración y no deben interpre-  
tarse como limitaciones de esta invención siendo posi-  
10 bles muchas variaciones de los mismos dentro del alcan-  
ce y espíritu de la presente.

EJEMPLO 1

15

2-Fenil-as-triazin-3,5(2H, 4H)-diona

(X, Y R<sub>1</sub> = H)

---

20

A una mezcla de 207 miligramos (1 milimol) de  
2-fenilsemicarbazona de ácido glioxílico en 3 mililitros  
de anhídrido acético se añaden 164 miligramos (2 milimo-  
les) de acetato de sodio anhidro y la mezcla de reacción  
resultante se calienta a reflujo bajo una atmósfera de  
25 nitrógeno durante 5 horas. Los solventes se remueven al

20 JUN 1974



vacío y el material residual se disuelve en una cantidad suficiente de hidróxido de potasio acuoso al 10 por ciento para proporcionar una solución de un pH de 8. Después de la extracción de la solución ligeramente alcalina con cloroformo, la fase acuosa se separa, se hace ácida hasta un pH de 2 con la adición de ácido clorhídrico de concentración 12N y se extrae con cloroformo nuevo. La capa orgánica subsecuentemente se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida hasta formar una goma de color pardo. El producto se purifica mediante recristalización de etanol, de temperatura de fusión de 210° a 211°C. Slouka, Ber., 96, 134 (1965) da a conocer una temperatura de fusión de 213° a 214°C. para este compuesto.

15

EJEMPLO 2

20

2-(3-Cloro-5-metilfenil-as-triazin-3,5(2H,4H)-diona

(R<sub>1</sub> = H; X = CH<sub>3</sub>; Y = Cl)

25

De manera semejante al procedimiento del Ejemplo 1, 2,55 gramos (0,01 mol) de a-(3-cloro-5-metilfenil)

15.6.74



20 JUN. 1974

semicarbazona del ácido glioxílico y 1,23 gramos  
(0,015 moles) de acetato de sodio anhidro en 35 mi-  
lilitros de anhídrido acético se calientan bajo una  
atmósfera de nitrógeno a temperatura de reflujo du-  
5 rante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra ba-  
jo presión reducida y el residuo se trata con 10 mi-  
lilitros de agua y se hace ligeramente alcalino me-  
diante la adición de una solución acuosa al 5 por cien-  
to de hidróxido de sodio. La solución acuosa se extrae  
10 con cloruro de metileno se hace ácida con ácido clor-  
hídrico de concentración 12N y se extrae con clorofo-  
rmo. La capa de cloroformo se separa se seca con sulfa-  
to de sodio y se concentra hasta formar un semisólido  
que durante la trituración se solidifique gradualmente.  
15 El producto se purifica además mediante recristalización  
de isopropanol.

EJEMPLO 3

20

2-(3,5-Dimetilfenil)-as triazin-3,5(2H,4H)-diona

(R<sub>1</sub> = H; X e Y = CH<sub>3</sub>)

25

Una mezcla de 470 miligramos (2 milimoles) de



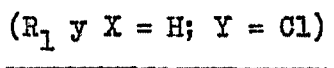
2-(3,5-dimetilfenil)semicarbazona del ácido glioxílico y 246 miligramos (3 milimoles) de acetato de sodio anhidro en 5 mililitros de anhídrido propiónico se calienta bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura de 150°C. en un baño de aceite. Después de 4 horas de calentamiento los solventes se remueven al vacío y el residuo se trata con 4 mililitros de hidróxido de sodio acuoso al 5 por ciento frío. La solución acuosa turbia se extrae con cloroformo y se trata con una cantidad suficiente de ácido clorhídrico de concentración 6N para proporcionar un pH de 2. La solución acídica se agita en un baño de sal y hielo durante varias horas. El producto precipitado resultante se filtra se seca y se recristaliza de metanol y agua.

15

EJEMPLO 4

2-(3-Clorofenil)-as-triazin-3,5(2H,4H)-diona

20



De manera semejante a aquella del Ejemplo 3, se añaden 98 miligramos (1 milimol) de acetato de potasio anhidro a 4 mililitros de anhídrido propiónico que contiene 241 miligramos (1 milimol) de 2-(3-clorofenil)semicarbazona de ácido glioxílico y la mezcla resultante se ca-

25



20/6/74

lenta en un baño de vapor durante la noche. La mezcla de reacción se reduce en volumen al vacío y se trata con 3 mililitros de agua. La mezcla se hace ligeramente alcalina con hidróxido de sodio acuoso diluido y se extrae con cloruro de metileno. La fase acuosa se separa, se hace ácida con ácido sulfúrico diluido y se extrae con cloruro de metileno fresco. La capa orgánica se separa se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad. El producto residual se recristaliza varias veces de isopropanol.

#### EJEMPLO 5

2-(3-Cloro-5-metil-4-[2-clorofenoxi]fenil)-  
as-triazin-3,5(2H,4H)-diona

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 a partir de 1,96 gramos (0,02 moles) de acetato de potasio anhidro y 3,82 gramos (0,01 mol) de 2-(3-cloro-5-metil-4-[2-clorofenoxi] fenilsemicarbazona de ácido glioxílico en 30 mililitros de anhídrido acético y un período de tiempo de reacción de 6,5 horas a temperaturas de reflujo para proporcionar el producto deseado, el cual se purifi



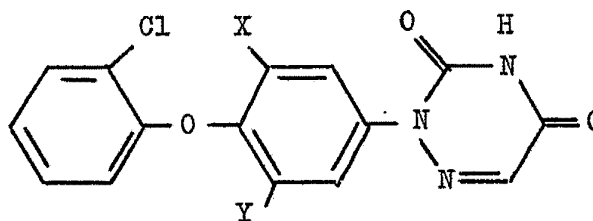
ca mediante recristalización de etanol.

### EJEMPLO 6

5

Se preparan los siguientes congéneres de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5 a partir de la 2-arilsemicarbazona de ácido glicóxico, propionato de litio anhidro y anhídrido acético requeridos:

10



15

20

<u>X</u>	<u>Y</u>
H	H
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
H	CH <sub>3</sub>
H	Cl

25



20 JUL 1974

EJEMPLO 7

2-(3-Cloro-5-metil-4-(2-cloro-N-metil-N-etilsulfamoilfenoxi)fenil)-as-triazin-3,5(2H,4H)-dionas

5 (R<sub>1</sub> = 2-Cl-4-CH<sub>3</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)NSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O-; X = CH<sub>3</sub>; Y = Cl)

10 A 20 mililitros de anhídrido butírico se añaden 1,1 gramos (0,01 mol) de butirato de sodio anhidro y 2,5 gramos (5 milimoles) de 2-(3-cloro-5-metil-4-(2-cloro-4-N-metil-N-etilsulfamoilfenoxi)fenil) semicarbazona de ácido glioxílico y la mezcla resultante se calienta bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura de 140°C. durante 4 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida y el residuo se trata con 15 moles de agua y una cantidad suficiente de hidróxido de potasio al 10 por ciento para proporcionar un pH de 8. Después de extraer la solución ligeramente alcalina con cloroformo, la capa acuosa se hace básica hasta un pH de 2 y se agita en un baño de hielo durante varias horas. El producto precipitado resultante se filtra, se seca y se recristaliza de metanol.

15

20

EJEMPLO 8

25 Se repite el procedimiento del Ejemplo 7 a par



tir de las 2-arilsemicarbazonas de ácido glicóxico requeridos y los alcanosatos de metal alcalino y anhídridos de ácido alcanóico indicados a fin de proporcionar los siguientes análogos:

- 5 2-(3,5-dimetil-4- $\overline{2}$ -cloro-4-N-metil-N-etilsulfamoilfenoxi/7fenil)-as-triazin, 3,5(2H,4H)-diona (formiato de sodio; anhídrido acético); 2-(4- $\overline{2}$ -cloro-4-N-metil-N-etilsulfamoilfenoxi/7fenil)-as-triazin-3,5-(2H,4H)-diona (caproato de potasio; anhídrido i-butírico); 2-(3-metil-
- 10 4- $\overline{2}$ -cloro-4-N-metil-N-etilsulfamoilfenoxi/7fenil)-as-triazin-3,5-(2H,4H)-diona (formiato de litio; anhídrido propiónico); y 2-(3-cloro-4- $\overline{2}$ -cloro-4-N-metil-N-etilsulfamoilfenoxi/7fenil)-as-triazin-3,5(2H,4H)-diona i(butirato de sodio; anhídrido i-butírico.

15

### Preparación A

#### Anilinas

20

I. Eter de 2,2'-dicloro-4-amino-4'-N-metil-etilsulfamoil-6-metildifenilo.

#### 1. Eter de 2,2'-dicloro-4-nitro-6-metildifenilo

25

A una suspensión agitada de 11,5 gramos (0,293 moles) de hidruro de sodio en 100 mililitros de dimetil-



20 JUN.

formamida seca se añaden, bajo una atmósfera de nitrógeno, 37,5 gramos (0,293 moles) de o-clorofenol en 150 mililitros del mismo solvente a un régimen de manera tal que la temperatura no se eleva a más de 40°C. Cuando cesa la evolución de hidrógeno, se añaden rápidamente 31,0 gramos (0,267 moles) de 3,4-dicloro-5-metilnitrobenceno en 70 mililitros de dimetilformamida seca y la mezcla de reacción resultante se calienta a temperatura de 130°C, durante 4 horas. Aproximadamente la mitad de la solución se remueve al vacío y el residuo se vacía en 4 litros de agua helada. El precipitado resultante se lava sucesivamente con agua, con una solución de hidróxido de potasio al 10 por ciento, con agua y con hexano. Los sólidos se secan al aire y se emplean en reacciones subsecuentes sin purificación adicional.

2. Eter de 2,2'-dicloro-4-nitro-4'-clorosulfonil-6-metil-difenilo

25 gramos de éter de 2,2'-dicloro-4-nitro-6-metildifenilo en 100 mililitros de cloruro de metileno se tratan por gotas con 48 mililitros de ácido clorosulfónico y la solución oscura resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche.

El solvente se remueve bajo presión reducida y el residuo se añade a 200 mililitros de agua helada



20 JUN 1974

que se coloca en capas junto con 500 mililitros de éter de dietilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta formar un sólido de color pardo que se forma en una suspensión espesa en hexano y se filtra. El producto intermedio se usa sin purificación adicional.

3. Eter de 2,2'-dicloro-4-nitro-4'-N-metil-N-etilsulfamoil-6-metildifenilo

Una solución de 2 gramos de éter de 2,2'-dicloro-4-nitro-4-clorosulfonil-6-metildifenilo en 50 mililitros de cloruro de metileno se trata con una solución de 2 mililitros de metil etil amina en 10 mililitros del mismo solvente. Después de agitarse durante 30 minutos el solvente se remueve al vacío y el residuo se tritura en agua. Los sólidos se filtran se secan y se emplean en una reacción de reducción subsecuente sin purificación adicional.

4. Eter de 2,2'-dicloro-4-amino-4'-N-metil-N-etilsulfamoil-6-metildifenilo

A una solución agitada de 2,2 gramos (5 milimoles) de éter de 2,2'-dicloro-4-nitro-4'-N-metil-N-etilsulfamoil-6-metildifenilo en 20 mililitros de etanol a temperatura ambiente se añaden por gotas a una solución

20 JUN 1964

de 5,38 gramos (4 milimoles) de hidrato de cloruro estano-  
soso en 8,7 mililitros de ácido clorhídrico de con-  
centración 12N. La suspensión resultante se agita a tem-  
peratura ambiente durante 96 horas después de lo cual  
5 se remueve el etanol bajo presión reducida y el material  
residual se forma en una suspensión espesa de 200 mili-  
litros de agua al cual se añade una cantidad suficiente  
de una solución al 10 por ciento de hidróxido de pota-  
sio para proporcionar un pH de 9. Los sólidos, que se la-  
10 van con agua y luego con hexano, se secan y se recrista-  
lizan de isopropanol.

II. Repitiendo el procedimiento de la Prepara-  
ción A-1 y 4, y comenzando con los reactivos requeri-  
dos, se preparan las siguientes anilinas no dadas a co-  
15 nocer anteriormente en la literatura química:

Eter de 2,2'-dicloro-4-amino-6-metildifenil,  
temperatura de fusión de 112 a 118°C.

#### Preparación B

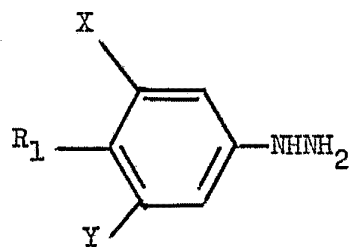
#### 20 Hidrazinas

Las siguientes hidrazinas se sintetizan de las  
anilinas correspondientes empleando el procedimiento da-  
do a conocer en "Síntesis Orgánica" John Wiley and Sons,  
Inc., Nueva York, N.Y. 1941, Colección Volumen 1, página  
25 442 que consiste de la diazoación de la anilina requerida

25 15.6.74

seguida por reducción de la sal de diazonio con sulfi  
to de sodio:

5



10

<u>R<sub>1</sub></u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
H	H	H
H	CH <sub>3</sub>	Cl
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
15 H	H	Cl
H	H	CH <sub>3</sub>
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	CH <sub>3</sub>	Cl
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	H	H
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
20 2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	H	CH <sub>3</sub>
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	H	Cl
2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub>	Cl
2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub>	H
25 2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	H	H
2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	H	Cl



## Preparación C

### Cianohidrazinas

#### I. 1-Fenil-1-cianohidrazina

5

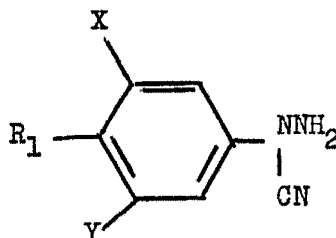
Una solución de 81,5 gramos (0,7 moles) de bromuro de dicianógeno en 500 mililitros de etanol se añade lentamente con agitación a 2,5 litros de agua seguido por la adición de 75,1 mililitros (0,7 moles) de fenilhidrazina. La mezcla de reacción resultante se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente a través de cuyo período de tiempo se forma un precipitado. El producto intermedio se filtra y se seca, 12,5 gramos, temperatura de fusión de 87° a 88°C. Se obtienen cantidades adicionales del producto deseado mediante concentración del filtrado seguido por enfriamiento, 24,5 gramos.

10

15

20

II. A partir de la hidrazina y bromuro de cianógeno apropiados y siguiendo el procedimiento de la Preparación C-I, se preparan los siguientes congéneres intermedios:





20

	$R_1$	X	Y
	—	—	—
	H	CH <sub>3</sub>	Cl
	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
5	H	H	Cl
	H	H	CH <sub>3</sub>
	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	CH <sub>3</sub>	Cl
	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	H	H
	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
10	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	H	CH <sub>3</sub>
	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	H	Cl
	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub>	Cl
	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	H	H
15	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub>	H
	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	H	Cl

Preparación D

20

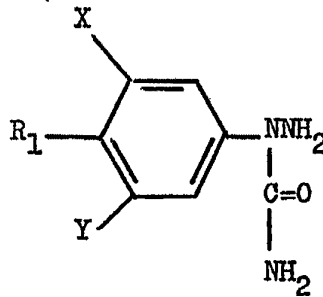
Semicarbazidas

I- 2-Fenilsemicarbazida

Una suspensión espesa de 12,5 gramos (0,09 moles)  
25 de l-ciano-l-fenilhidrazina en 65 mililitros de agua que

contienen 6,5 gramos de hidróxido de potasio se calienta suavemente en un baño de vapor hasta que se efectúa la disolución. La solución se deja enfriar y se agita y el producto precipitado resultante se filtra y se seca, 9,0 gramos, temperatura de fusión de 121° a 123°C.

II. Apartir de la l-ciano-l-arilhidrazina requerida y siguiendo el procedimiento de la Preparación D-I, se forman las siguientes semicarbazidas:



10

15

20

25

R <sub>1</sub>	X	Y
—	—	—
H	CH <sub>3</sub>	Cl
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
H	H	Cl
H	H	CH <sub>3</sub>
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	CH <sub>3</sub>	Cl
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	H	H
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	H	CH <sub>3</sub>



	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	H	Cl
	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub>	Cl
	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	H	H
5	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub>	H

Preparación E

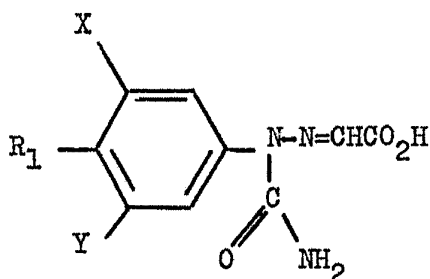
Semicarbazonas

10 I- 2-Fenilsemicarbazona del ácido glioxílico

Una solución de 2,9 gramos (0,033 moles) de ácido glioxílico en 10 mililitros de agua se añade por gotas a una solución de 15 mililitros de ácido clorhídrico al 10 por ciento que contiene 4,53 gramos (0,03 moles) de 2-fenilsemicarbazida. Después de agitarse durante 10 minutos el precipitado resultante se filtra y se seca, 6,19 gramos, temperatura de fusión de 194°C. (con descomposición). El intermedio se purifica adicionalmente mediante recristalización de etanol y agua, de temperatura de fusión de 195°C. (con descomposición).

20 II. Repitiendo el procedimiento anterior de la Preparación E-I y comenzando con las hidrazinas del ácido glioxílico requeridos, se preparan los siguientes intermedios:

25



5

	R <sub>1</sub>	X	Y
	—	—	—
10	H	CH <sub>3</sub>	Cl
	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	H	H	Cl
	H	H	CH <sub>3</sub>
	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	CH <sub>3</sub>	Cl
15	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	H	H
	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	H	CH <sub>3</sub>
	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O-	H	Cl
	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub>	Cl
20	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	H	H
	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	CH <sub>3</sub>	H
	2-Cl-4-(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O-	H	Cl

25

26 JUN 1974

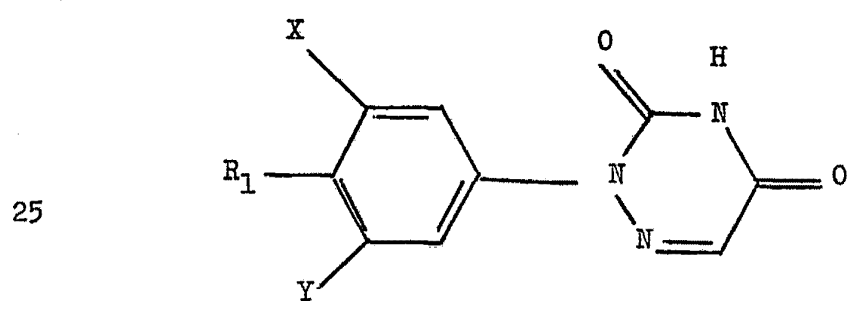
5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 25 de Junio de 1973, bajo el Nº 373.253, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

10

15 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:

20 1ª.- Un procedimiento para la preparación de 2-aril-as-triazin-3,5(2H,4H)-dionas de fórmula:

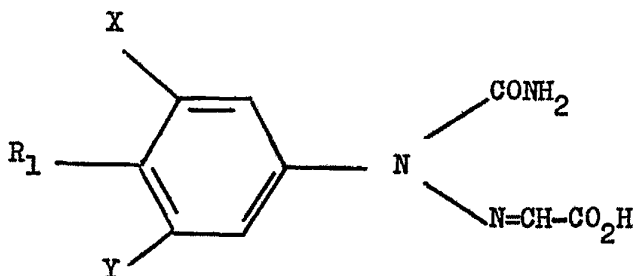


15.6.74

20 JUN 1974

en donde X es hidrógeno o metilo; Y es hidrógeno, metilo o cloro; y R<sub>1</sub> es hidrógeno, 2-clorofenoxi o 2-cloro-4-(N-metil-N-etilsulfamoil)fenoxi, caracterizado por poner en contacto un compuesto de la Fórmula

5



10

con una cantidad equimolar de una sal de metal alcalino de un ácido alcanóico que contiene de 2 a 5 átomos de carbono y una cantidad equimolar de un anhídrido de ácido alcanóico que contiene de 4 a 8 átomos de carbono a temperatura de 75° a 150°C en un solvente inerte de la reacción.


15

2<sup>a</sup>.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la sal de metal alcalino del ácido alcanóico es acetato de sodio y el anhídrido de ácido alcanóico es anhídrido acético.

20

3<sup>a</sup>.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1<sup>a</sup> ó 2<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho de

25

 15.6.74



20

que X e Y cada uno es metilo y  $R_1$  es hidrógeno.

5

4ª.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado por el hecho de que X, Y y  $R_1$  cada uno es hidrógeno.

5ª.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado por el hecho de que X es metilo e Y es cloro.

10

6ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5ª, caracterizado por el hecho de que  $R_1$  es hidrógeno.

15

7ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5ª, caracterizado por el hecho de que  $R_1$  es 2-clorofenoxi.

20

8ª.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5ª, caracterizado por el hecho de que  $R_1$  es 2-cloro-4-(N-metil-N-etilsulfamoyl)fenoxi.

9ª.- Un procedimiento para la preparación de 2-aril-as-triazin-3,5-(2H,4H)-dionas.

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

25

15.6.74



20 JUN.

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

Madrid, 20 JUN. 1974

P.A.

5

10

15

20

25

15.6.74