

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		11-5-1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 22 537.2	18-5-1977	R.F.A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-FENIL-1,2,4-TRIAZIN-3,5-(2H,4H)- -DIONAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/F 104)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Manfred Rösner y Dr. Wolfgang Raether		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-69.021)		

jga

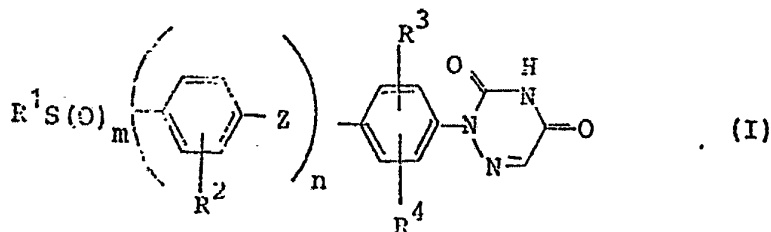
1

2-aryl-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dionas activas como coccidiostáticas y su preparación se conocen según las DF-OS 21 49 645, 23 58 851 y 24 23 972.

5

Objeto de la invención son nuevas 2-feril-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dionas sustituidas de la fórmula general I

10



15

en que R^1 y R^2 , independientemente entre sí, significan hidrógeno, un radical alcoholo de cadena recta o ramificado con 1 hasta 4 átomos de carbono,

R^3 y R^4 , independientemente entre sí, significan hidrógeno o halógeno,

Z significa oxígeno, azufre, el grupo sulfóxido >S=O , o el grupo sulfona >S(=O)_2 ,

20

m significa las cifras 0, 1 ó 2 y

n significa 0 ó 1,

así como sus sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos o américas.

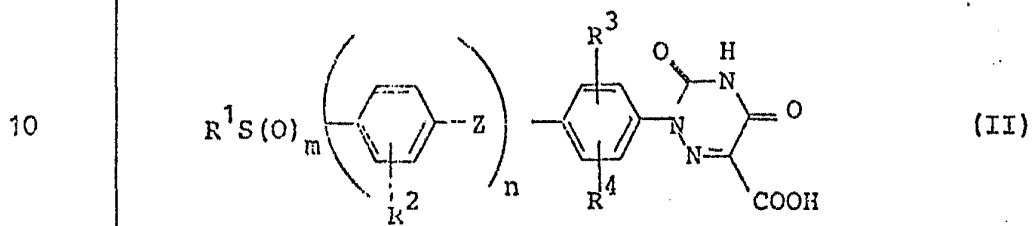
25

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en que R^1 significa metilo, R^2 significa hidrógeno o metilo,

1 R³ y R⁴ significan hidrógeno o cloro, de manera especial-
mente preferida en posición 3 y 5, Z significa oxígeno o
azufre, m significa la cifra 0 y n significa la cifra 1.

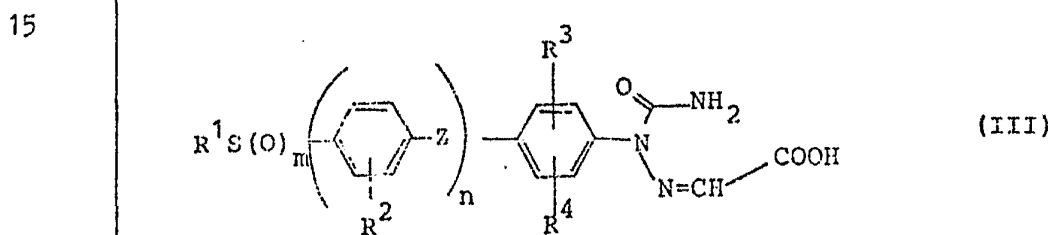
5 Objeto de la invención es también un procedimien-
to para la preparación de compuestos de la fórmula I, que
se caracteriza porque

a) un compuesto de la fórmula general II



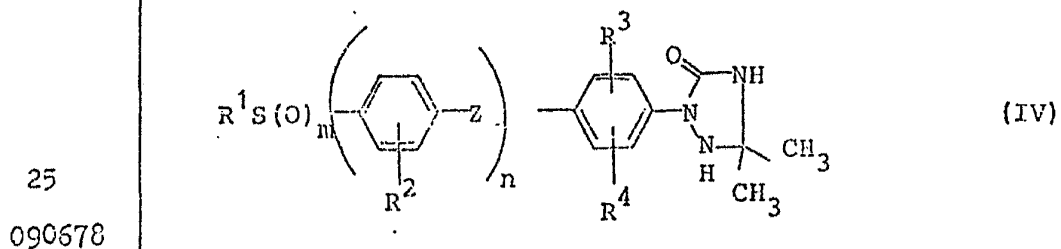
se descarboxila, o

b) un compuesto de la fórmula general III



20 se trata con un agente separador de agua, o

c) un compuesto de la fórmula general IV



1 se hace reaccionar con ácido glicólico, teniendo en las fórmulas generales II, III y IV los sustituyentes y los índices los mismos significados que en la fórmula I.

5' a) La descarboxilación de los compuestos de la fórmula II se realiza convenientemente calentando a 100 hasta 300°C, preferentemente a 120 hasta 200°C. Se puede calentar en seco o se puede emplear ventajosamente un líquido inerte en las condiciones de reacción, de alto punto de ebullición, tal como por ejemplo etilenglicol, tolueno, xileno, quinoleína o una mezcla a base de bifenilo y óxido de difenilo. La reacción puede acelerarse por medio de una sustancia auxiliar que cataliza la descarboxilación. Como sustancias auxiliares entran en consideración, por ejemplo, cobre en polvo, tioureas o ácidos mercaptocarboxílicos convenientemente con 2 hasta 8 átomos de carbono, preferentemente ácido mercaptoacético. La proporción molar puede estar en este caso entre 0,1 por 1 y 10 por 1 de ácido mercaptocarboxílico con respecto a 6-carboxi-1,2,4-triazindiona de la fórmula II. La duración de la descarboxilación depende de las condiciones de reacción especiales y oscila entre 10 minutos y 30 horas.

15 b) La separación de agua se efectúa convenientemente calentando durante 2 hasta 8 horas un compuesto de la fórmula III con adición de cantidades por lo menos equivalentes de sustancias básicas, tales como hidróxido de sodio, trieti-

25

090678

1 lamina, piridina, metilpiridina o acetato de sodio, o de
sustancias ácidas, tales como anhídrido de ácido acético o
ácido polifosfórico, a temperaturas comprendidas entre 50
y 150°C, preferentemente entre 100 y 130°C.

5 c) Para la saponificación, condensación y ciclización, con-
venientemente en una reacción sin aislamiento de los pro-
ductos intermedios, se calienta un compuesto de la fórmu-
la IV con ácido glicólico, eventualmente en presencia de
una cantidad por lo menos equivalente de un agente auxiliar
10 ácido, tal como acetato de sodio/anhídrido de ácido acético,
ácido sulfúrico o ácido polifosfórico, a temperaturas com-
prendidas entre 50 y 180°C, preferentemente entre 100 y
150°C. En este caso se efectúan sucesivamente las reaccio-
nes mencionadas anteriormente, sin que deban aislarse los
15 productos intermedios.

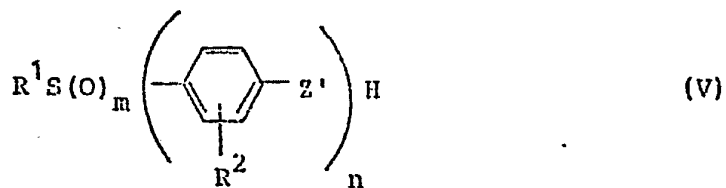
Si en las triazindionas de la fórmula I preparadas
de esta manera, Z significa azufre o sulfóxido y/o m sig-
nifica 0 ó 1, estos compuestos pueden ser transformados,
convenientemente a temperatura ambiente, en los sulfóxidos
20 con cantidades estequiométricas de peróxido de hidrógeno o
de un perácido, tal como ácido peracético o ácido meta-clo-
roperbenzoico, o con un exceso de tal agente oxidante en los
correspondientes compuestos de sulfonio a temperaturas de
reacción de 50 hasta 150°C, preferentemente de 100 hasta
25 120°C.

090678

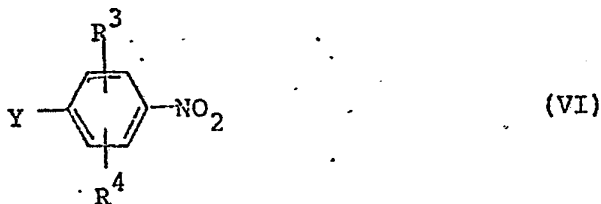
1 Los compuestos de la fórmula I pueden ser transformados en las correspondientes sales mediante adición de, convenientemente, un equivalente molar de álcali, alcalinotérreo, o amoníaco.

5 Se emplean preferentemente para ello hidróxido de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidruro de calcio o amoníaco.

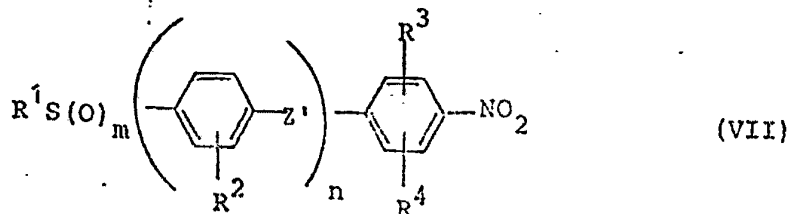
Los compuestos de la fórmula general II se preparan, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general V



15 con un compuesto de la fórmula general VI,



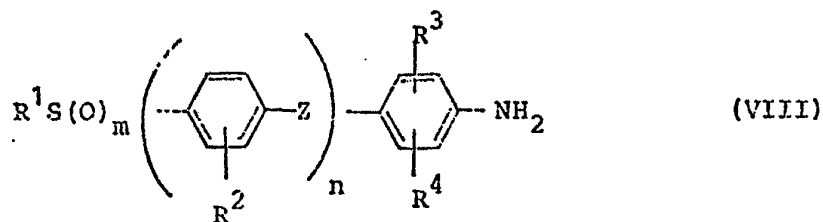
en la que Y significa halógeno, preferentemente flúor o cloro, para formar un compuesto de la fórmula general VII



1 teniendo en las fórmulas V hasta VII los sustituyentes R^1
 hasta R^4 y los índices m y n los significados indicados pa-
 ra la fórmula I, mientras que Z' significa oxígeno o azu-
 fre.

5 Mediante oxidación de un correspondiente compues-
 to de azufre de la fórmula general VII con peróxido de hi-
 drógeno o con un perácido, tal como ácido peracético o áci-
 do meta-cloroperbenzoico se preparan los correspondientes
 10 compuestos de sulfóxido o de sulfonilo. Correspondientes
 oxidaciones pueden realizarse también con los compuestos
 de las fórmulas VIII, XI, XII ó II.

15 Los compuestos de la fórmula general VII se hacen
 reaccionar, por ejemplo, con níquel Raney o con hierro se-
 gún Bechamp, para formar un compuesto de la fórmula gene-
 ral VIII

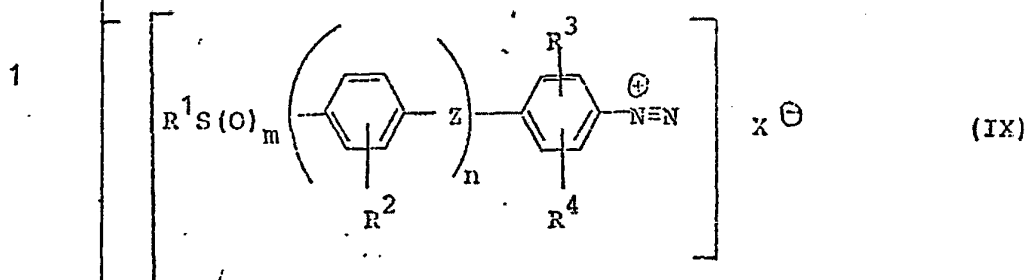


20

Este se hace reaccionar con un nitrito en presen-
 25 cia de un ácido WX para formar una sal de diazonio aromá-
 tica de la fórmula general IX,

25

090673



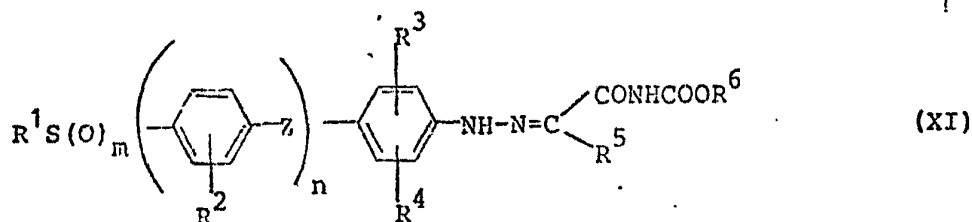
teniendo en VIII y IX R^1 hasta R^4 , Z, m y n los significados dados para la fórmula I, mientras que X^{\ominus} significa un anión de ácido, preferentemente cloruro, bromuro, sulfato, tetrafluoroborato o tetraclorozincato.

10 En lugar de las anilinas libres de la fórmula general VIII pueden utilizarse en la reacción también sus sales con ácidos HX, correspondiendo al anión de ácido X^{\ominus} preferentemente el significado mencionado anteriormente.

15 Las sales de diazonio de la fórmula general IX se hacen reaccionar a continuación con un compuesto de la fórmula X,

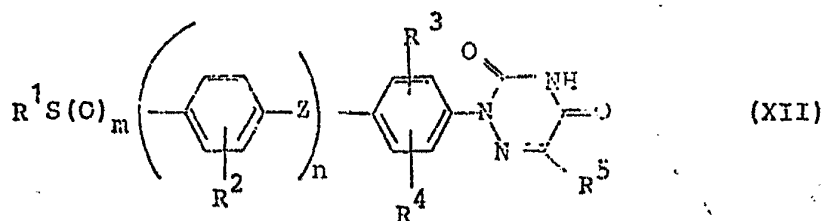


20 en donde R^5 significa $-\text{CH}_3$ o $-\text{CONHCOOR}^6$ y R^6 significa alcohol con 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente metilo o etilo, y la fenilhidrazona sustituida resultante de la fórmula general XI,



5 en la que R¹ hasta R⁴, Z, m, n, R⁵ y R⁶ tienen los significados mencionados, con ayuda de un catalizador básico tal como acetato de sodio se hace reaccionar en un disolvente prótico, tal como ácido acético glacial a la temperatura de ebullición para formar una 1,2,4-triazin-3,5-

10 -(2H,4H)-diona de la fórmula general XII

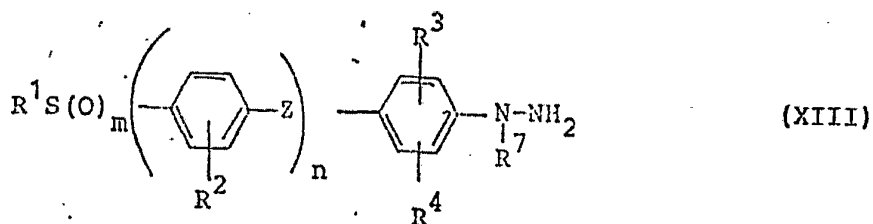


en la que R¹ hasta R⁴, Z, m, n, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados anteriormente, y esta diona de la fórmula XII se saponifica en medio ácido mediante adición de un

20 ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico a temperatura elevada para formar un compuesto con agrupación 6-carboxi de la fórmula general II.

Los compuestos de la fórmula general III se preparan haciendo reaccionar una hidrazina sustituida de la

25 fórmula general XIII,



5 en la que R^7 significa hidrógeno y R^1 hasta R^4 , Z , m y n tienen los significados indicados para la fórmula I, con bromocianógeno (XIII, $R^7 = \text{CN}$), a continuación saponificando con un álcali (XIII, $R^7 = -\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$), y haciendo reaccionar el compuesto resultante en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico con ácido glioxílico para formar un compuesto de la fórmula III.

10

Los compuestos de la fórmula IV se preparan, haciendo reaccionar una hidrazina sustituida de la fórmula general XIII ($R^7 = \text{hidrógeno}$) en solución ácida, sucesivamente con acetona y cianato de potasio.

15

Para la preparación de los compuestos nitrados de la fórmula general VII se trabaja convenientemente en disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilformamida, con adición de compuestos básicos, tales como acetatos, carbonatos, hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos o de aminas terciarias, tales como por ejemplo piridina o trietilamina.

20

La duración de la reacción se encuentra entre 5 minutos y 5 horas según las condiciones establecidas.

La temperatura de reacción se encuentra entre 20 y

25

1 200°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

5 La reducción de los compuestos nitrados VII para formar las anilinas VIII puede realizarse según uno de los muchos procedimientos conocidos. (Véase Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, volumen 11/1, páginas 360 y siguientes).

10 Esta se efectúa preferentemente mediante hidrogenación catalítica, por ejemplo con níquel Raney o con hierro según Bechamp.

Las sales de diazonio IX se preparan según procedimientos generalmente conocidos (véase Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, volumen 10/3, páginas 1 y siguientes; mediante diazotación de las anilinas VIII).

15 La reacción de una sal de diazonio de la fórmula IX con un compuesto de la fórmula X se efectúa en un disolvente o una mezcla de disolventes, ventajosamente en un disolvente práctico, preferentemente en agua o ácido acético glacial o mezclas de ellos, a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C, preferentemente entre 10 y 20°C, con un valor de pH comprendido entre 4 y 12, preferentemente entre 4 y 8.

20

25 Se trabaja ventajosamente en presencia de compuestos básicos, tales como acetatos, carbonatos, hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos o de aminas

1 terciarias, tales como piridina o trietilamina.

La duración de la reacción se encuentra según las circunstancias establecidas entre 1 hora y 22 horas. El aislamiento de los compuestos de la fórmula XI se efectúa de manera usual separando por filtración el producto de reacción precipitado, eventualmente después de adición de agua.

La ciclización de la fenilhidrazona de la fórmula XI se efectúa en un disolvente o una mezcla de disolventes, preferentemente en un disolvente prótico, especialmente ácido acético glacial o agua o mezclas de ellos, ventajosamente en presencia de compuestos básicos, tales como acetatos, carbonatos, hidróxidos de los metales alcalinos o de metales alcalinotérreos o de aminas terciarias, tales como piridina o trietilamina. La ciclización se realiza a temperatura elevada, preferentemente entre 80 y 160°C, y de manera especialmente ventajosa a la temperatura de ebullición de la mezcla de disolventes empleada. La duración de la reacción se encuentra entre 1 hora y 5 horas, preferentemente entre 2 y 4 horas. La diona de la fórmula XII se aísla de manera usual, después de diluir con agua, mediante filtración.

La saponificación de los compuestos de la fórmula XII se efectúa ventajosamente en un ácido mineral acuoso, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfó-

1 rico, o en una mezcla a base de ácido sulfúrico, ácido acético y agua. La saponificación puede realizarse también en medio alcalino con hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos.

5 La hidrólisis se realiza a temperatura elevada, preferentemente entre 80 y 160°C, y de manera especialmente ventajosa a la temperatura de ebullición de la mezcla empleada. La duración de la reacción se encuentra entre 1 hora y 3 horas.

10 La preparación de los compuestos de la fórmula II puede simplificarse trabajando sin aislamiento del producto intermedio de la fórmula XII, eventualmente también sin aislamiento del producto intermedio de la fórmula XI.

15 Los compuestos según la invención de la fórmula I son nuevos productos quimioterapéuticos, especialmente coccidiostáticos. Además son productos intermedios para la síntesis de medicamentos.

20 La coccidiosis provoca en la avicultura mortalidad y con ello grandes pérdidas económicas. Por lo tanto son necesarias medidas profilácticas y terapéuticas. En primer plano está la profilaxis, especialmente la administración de agentes coccidiostáticos en el pienso, que impide la aparición de una coccidiosis. Junto a esto, pueden utilizarse también estos agentes terapéuticamente en caso de una coccidiosis ya existente.

25

090678

1 Un agente coccidiostático debe tener buena eficacia contra diferentes especies de coccidios en bajas concentraciones de utilización, buena compatibilidad y una gran amplitud terapéutica resultante de ella. Junto a esto,
5 los nuevos agentes coccidiostáticos deberían ser eficaces contra cepas de coccidios ya resistentes a los medicamentos.

Los compuestos de la fórmula I manifiestan ya en pequeñas cantidades un marcado efecto contra diferentes agentes patógenos de la coccidiosis en las aves de corral y en otras especies de animales simultáneamente con una muy buena compatibilidad. Además influyen sobre agentes patógenos de la coccidiosis resistentes a múltiples medicamentos.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse fundamentalmente como tales en forma de sustancia, especialmente en el agua potable. Se prefiere su empleo en mezcla con material excipiente adecuado.

15 Como material excipiente pueden emplearse las usuales mezclas de piensos. Una sustancia activa de la fórmula I se añade en este caso al pienso en una concentración de 0,5 hasta 300 ppm, preferentemente de 1 hasta 50 ppm.

20 Como sustancias activas coccidiostáticas según la invención son preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que R¹ significa metilo, R² significa hidrógeno o metilo, R³ y R⁴ significan hidrógeno o cloro, de manera es-

1 pecialmente preferida en posición 3 y 5, Z significa oxígeno o azufre, m significa la cifra 0 y n significa la cifra 1.

5 Entre estas sustancias se ha manifestado como eficaz de manera especialmente favorable la 2- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(4-metiltiofenoxi)-fenil-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona.

10 Un agente veterinario-medicinal (una composición medicamentosa veterinaria) según la invención contiene por ejemplo 6 g de la sustancia mencionada precedentemente en mezcla con 994 g de carbonato de calcio. De esta mezcla se transforman 500 g con una mezcla para pienso usual para formar en total 1.000 kg de pienso medicinal.

Ejemplo 1:

15 1-(4-metiltiofenoxi)-4-nitrobenceno de la fórmula VII

28,2 g (0,2 moles) de 1-fluor-4-nitrobenceno y 28 g (0,2 moles) de 4-(metiltio)-fenol se agitan durante 1,5 horas a reflujo con 27,6 g (0,2 moles) de carbonato potásico en 100 ml de dimetilformamida. Después del enfriamiento se añaden con agitación 300 ml de agua. La sustancia sólida precipitada se filtra con succión, se lava a neutralidad y se recristaliza en isopropanol, punto de fusión 58 hasta 59°C. En la reacción, el 1-fluor-4-nitrobenceno puede ser reemplazado por una cantidad equimolar de 1-cloro-4-nitrobenceno.

25

090678

1 4-(4-metiltio-fenoxi)-anilina de la fórmula VIII

52,2 g (0,2 moles) de 1-(4-metiltio)-fenoxi)-4-nitrobenzeno en 600 ml de metanol se hidrogenan con una cantidad catalítica de níquel Raney a temperatura ambiente.

5 Después de terminada la absorción de hidrógeno se filtra con succión el catalizador y la solución se concentra en vacío.

El aceite remanente se disuelve en caliente en HCl 2n. Al enfriar precipita el clorhidrato, que puede ser recristalizado en agua, punto de fusión 183 hasta 184°C.

10 Cloruro de 4-(4-metiltio-fenoxi)-fenildiazonio de la fórmula IX

15 A 10,7 g (0,04 moles) de 4-(4-metiltio-fenoxi)-anilina en 100 ml de ácido acético glacial y 7,5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añade gota a gota a una temperatura interna de como máximo 10°C una solución de 2,8 g (0,04 moles) de nitrito de sodio en 15 ml de agua y se agita posteriormente todavía durante 15 minutos.

20 Esta solución de sal de diazonio se hace reaccionar adicionalmente sin aislamiento de la sal para formar.

4-[(4-metiltio-fenoxi)-fenil]hidrazonomalonildiuretano de la fórmula XI

25 En la solución de sal de diazonio, preparada en c) se vierte a temperatura ambiente una mezcla de 8 g de acetato de sodio y 10 g (0,04) de malonildiuretano y se

1 sigue agitando. El precipitado de color amarillo, que se forma lentamente, es mezclado agitando con agua después de tres horas, filtrado con succión y lavado a neutralidad, punto de fusión 195 hasta 197°C.

5 2-[(4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil)-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)]-diona de la fórmula II

14,6 g (0,03 moles) de 4-(4-(metiltio)-fenoxi)-fenilhidrazonomalonildjuretano se agitan durante dos horas a temperatura de reflujo en 150 ml de ácido acético glacial con 2,5 g de acetato de sodio. Se deja enfriar algo, se añaden a la solución 15 ml de ácido sulfúrico al 50% y se calienta durante 2 horas más a reflujo. A continuación se mezcla agitando con agua, se filtra con succión y se lava a neutralidad, punto de fusión 190 hasta 193°C, descomposición.

15 2-[(4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil)-7-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)]-diona de la fórmula I

3,3 g (0,01 moles) de 2-[(4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil)-7-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)]-diona y 3 g de tiourea se calientan a reflujo en 20 ml de dietilenglicoldimetiléter durante 5 horas.

20 A continuación se completa con agua hasta 100 ml, se mezcla agitando, se filtra con succión y se lava con agua.

25 El residuo se recristaliza en isopropanol con adi-
090678

1 ción de carbón activo, punto de fusión 210 hasta 211°C.

2-√4-(4-metilsulfinilfenoxi)-fenil√-1,2,4-triazin-3,5-(2H,-
4H)-diona de la fórmula I

5 0,615 g de 2-√4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil√-1,2,4-tria
zin-3,5-(2H,4H)-diona se disuelven en caliente en 20 ml de
ácido acético glacial. A 60°C se añaden 0,2 ml de peróxido
de hidrógeno al 35 %, se sigue enfriando y se agita la so-
lución durante una hora más a temperatura ambiente.

10 Después de la adición de 30 ml de agua se filtra
con succión y se lava con agua, punto de fusión 229 hasta
230°C.

2-√4-(4-metilsulfonilfenoxi)-fenil√-1,2,4-triazin-3,5-(2H,-
4H)-diona de la fórmula I

15 0,7 g de 2-(4-(4-metilsulfinilfenoxi)-fenil)-1,2,-
4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona se mezclan en 15 ml de ácido
acético glacial con 2,2 ml de peróxido de hidrógeno al 35%
y se agita durante 30 minutos a 100 hasta 110°C.

20 Se mezcla agitando con 15 ml de agua, se filtra
con succión y se lava posteriormente con agua, punto de fu-
sión 188 hasta 190°C.

Análogamente al procedimiento del ejemplo 1 se
preparan los compuestos siguientes:

Ejemplo 2:

25 A partir de 1-cloro-4-nitrobenceno y 4-metiltio-
-tiofenol:

1

1-(4-metiltio-feniltio)-4-nitrobenceno, punto de fusión 70 hasta 70,5°C.

5

A partir de 1-(4-metiltio-feniltio)-4-nitrobenceno mediante reducción con hierro según Bechamp:

4-(4-metiltio-feniltio)-anilina, punto de fusión 96 hasta 97°C.

A partir de ello se forma mediante diazotación la sal de 4-(4-metiltio-feniltio)fenildiazonio.

10

La reacción de la sal de 4-(4-metiltio-feniltio)-fenildiazonio con malonildiuretano proporciona:

4-(4-metiltio-feniltio)-fenilhidrazonomalonildiuretano, punto de fusión 185 hasta 186°C.

15

A partir de 4-(4-metiltio-feniltio)-fenilhidrazonomalonildiuretano mediante ciclización y saponificación:

2-[4-(4-metiltio-feniltio)-fenil]-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 198 hasta 200°C, con descomposición.

20

A partir de 2-[4-(4-metiltio-feniltio)-fenil]-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona mediante descarboxilación con ácido tioglicólico:

2-[4-(4-metiltio-feniltio)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 174 hasta 175°C.

Ejemplo 3:

25

A partir de 1-cloro-4-nitrobenceno y 3-metil-4-me-

090678

1 tilitio-fenol:

1-(3-metil-4-metilitio-fenoxi)-4-nitrobenceno, punto de fusión 64 hasta 65°C.

5 A partir de 1-(3-metil-4-metilitio-fenoxi)-4-nitrobenceno mediante hidrogenación catalítica:

4-(3-metil-4-metilitio-fenoxi)-anilina, como clorhidrato, punto de fusión 216 hasta 222°C.

A partir de esto mediante diazotación la sal de 4-(3-metil-4-metilitio-fenoxi)-fenildiazonio.

10 La reacción de esta sal de diazonio con malonildiuretano proporciona:

4-(3-metil-4-metilitio-fenoxi)-fenilhidrazonomalonildiuretano, punto de fusión 190 hasta 192°C.

15 A partir de 4-(3-metil-4-metilitio-fenoxi)-fenilhidrazonomalonildiuretano mediante ciclización y saponificación:

2- $\sqrt{4}$ -(3-metil-4-metilitio-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 206 hasta 207°C, con descomposición.

20 A partir de 2- $\sqrt{4}$ -(3-metil-4-metilitio-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona mediante descarboxilación con ácido tioglicólico:

2- $\sqrt{4}$ -(3-metil-4-metilitio-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 145 hasta 148°C.

25 Ejemplo 4:

090678

1 A partir de 1,2,3-tricloro-5-nitrobenceno y 4-metiltio-fenol:

1,3-dicloro-2-(4-metiltio-fenoxi)-5-nitrobenceno, punto de fusión 94 hasta 95°C.

5 A partir de 1,3-dicloro-2-(4-metiltio-fenoxi)-5-nitrobenceno mediante hidrogenación catalítica:

3,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenoxi)-anilina, punto de fusión 119 hasta 120°C.

10 A partir de esto mediante diazotación la sal de 3,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenoxi)-fenildiazonio.

La reacción de esta sal de diazonio con malonil-diuretano proporciona:

3,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenoxi)-fenilhidrazono-malonildiuretano, punto de fusión 168 hasta 169°C.

15 A partir de 3,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenoxi)-fenilhidrazonomalonildiuretano mediante ciclización:

2-[3,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil]-6-[[N-etoxicarbonil]-carbamoyl]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 201 hasta 202°C.

20 A partir de éste mediante saponificación con ácido sulfúrico al 50%:

2-[3,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil]-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 212 hasta 213°C, con descomposición.

25 A partir de 2-[3,5-dicloro-4-(4-metiltio-

190678

1 -fenoxi)-fenil]-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona mediante descarboxilación con ácido tioglicólico en xileno:
2-[3,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 160 hasta 162°C.

5 A partir de 2-[3,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona con una cantidad estequiométrica de peróxido de hidrógeno:

10 2-[3,5-dicloro-4-(4-metilsulfinilfenoxi)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 208 hasta 210°C.

A partir de 2-[3,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona con un exceso de peróxido de hidrógeno:

15 2-[3,5-dicloro-4-(4-metilsulfonilfenoxi)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 256°C.

Ejemplo 5:

A partir de 1,2,3-tricloro-5-nitrobenceno y 4-metiltio-tiofenol: 1,3-dicloro-2-(4-metiltio-feniltio)-5-nitrobenceno, punto de fusión 135 hasta 139°C.

20 A partir de 1,3-dicloro-2-(4-metiltio-feniltio)-5-nitrobenceno mediante reducción con hierro según Bechamp:

3,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-anilina, punto de fusión 104 hasta 105°C.

25 A partir de esto mediante diazotación de la sal de 3,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-fenildiazonio.

1

La reacción de esta sal de diazonio con malonildiuretano proporciona:

3,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-fenilhidrazonomalonildiuretano, punto de fusión 133 hasta 136°C.

5

A partir de 3,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-fenilhidrazonomalonildiuretano mediante ciclización y saponificación.

10

2-[3,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-fenil]-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 167 hasta 169°C, con descomposición.

A partir de 2-[3,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona mediante descarboxilación con ácido tioglicólico:

15

2-[3,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 141 hasta 142°C.

A partir de 2-[3,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona con una cantidad estequiométrica de peróxido de hidrógeno:

20

2-[3,5-dicloro-4-(4-metilsulfonil-fenilsulfonil)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 195 hasta 197°C.

A partir de 2-[3,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona con peróxido de hidrógeno en exceso:

25

2-[3,5-dicloro-4-(4-metilsulfonil-fenilsulfonil)-

L90678

1 -fenil-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 263°C.

Ejemplo 6:

5 A partir de 1,2,3-tricloro-5-nitrobenceno y 3-metil-4-metiltiofenol:

1,3-dicloro-2-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-5-nitrobencenc, punto de fusión 83 hasta 84°C.

10 A partir de 1,3-dicloro-2-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-5-nitrobenceno mediante reducción con hierro según Bechamp:

3,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-anilina, punto de fusión 137 hasta 138°C.

15 A partir de esta anilina se forma mediante diazotación: Cloruro de 3,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenil-diazonio.

A partir de cloruro de 3,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenil-diazonio y de malonildiuretano:

20 3,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenil-hidrazonomalonildiuretano, punto de fusión 183°C, con descomposición.

A partir de 3,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenil-hidrazonomalonildiuretano mediante ciclización y saponificación:

25 2-[3,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenil]-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de

1 fusión 222°C, con descomposición.

A partir de 2-[3,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenil]-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona mediante descarboxilación con ácido tioglicólico:

5 2-[3,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenil]-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 69 hasta 71°C.

Ejemplo 7:

10 A partir de clorhidrato de 4-metiltio-anilina se obtiene mediante diazotación el cloruro de 4-metiltio-fenildiazonio.

A partir de cloruro de 4-metiltio-fenildiazonio se obtiene mediante reacción con malonildiuretano:

15 4-metiltio-fenilhidrazonomalonildiuretano, punto de fusión 189°C.

A partir de 4-metiltio-fenilhidrazonomalonildiuretano mediante ciclización y saponificación:

2-(4-metiltio-fenil)-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 221°C, con descomposición.

20 A partir de 2-(4-metiltio-fenil)-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona mediante descarboxilación con tiourea en dietilenglicoldimetiléter:

2-(4-metiltio-fenil)-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 245 hasta 246°C.

25

Ejemplo 8:

090678

1 A partir de 1,2,3-tricloro-5-nitrobenceno y metilmercapto:

1,3-dicloro-2-metiltio-5-nitrobenceno, punto de fusión 66 hasta 68°C.

5 A partir de 1,3-dicloro-2-metiltio-5-nitrobenceno mediante reducción con hierro según Bechamp:

3,5-dicloro-4-metiltio-anilina, punto de fusión 122 hasta 126°C.

10 A partir de esto mediante ciclotación la sal de 3,5-dicloro-4-metiltio-fenildiazonio.

A partir de la sal de 3,5-dicloro-4-metiltio-fenildiazonio resulta mediante reacción con malonildióretano:

3,5-dicloro-4-metiltio-fenilhidrazonomalonildióretano, punto de fusión 177 hasta 178°C.

15 A partir de 3,5-dicloro-4-metiltio-fenilhidrazonomalonildióretano mediante ciclización y saponificación:

2-(3,5-dicloro-4-metiltio-fenil)-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión: 240°C, con descomposición.

20 A partir de 2-(3,5-dicloro-4-metiltio-fenil)-6-carboxi-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona mediante descarboxilación con ácido tioglicólico:

2-(3,5-dicloro-4-metiltio-fenil)-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 179 hasta 180°C.

1

REIVINDICACIONES

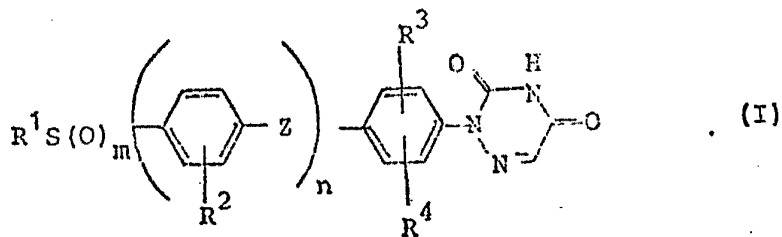
5

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:

10

1ª.- 2-fenil-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dionas sustituidas de la fórmula general I,

15



20

en la que R^1 y R^2 , independientemente entre sí, significan hidrógeno, un radical alcohol de cadena recta o ramificado, con 1 hasta 4 átomos de carbono, R^3 y R^4 , independientemente entre sí, significan hidrógeno o halógeno, Z significa oxígeno, azufre, el grupo sulfóxido >S=O o el grupo sulfona -S(=O)_2 , m significa las cifras 0, 1 ó 2, y n significa 0 ó 1, así como sus sales de metales alcalinos, alcalinotérreos

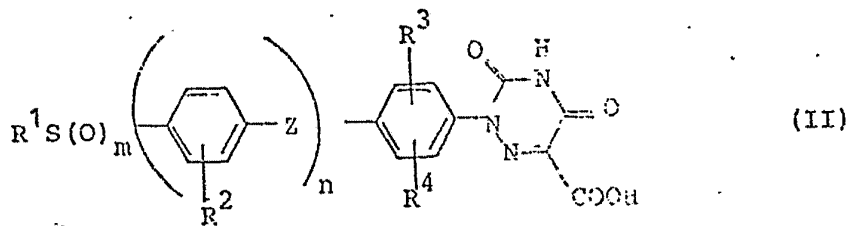
25

090678

1 o amónicas.

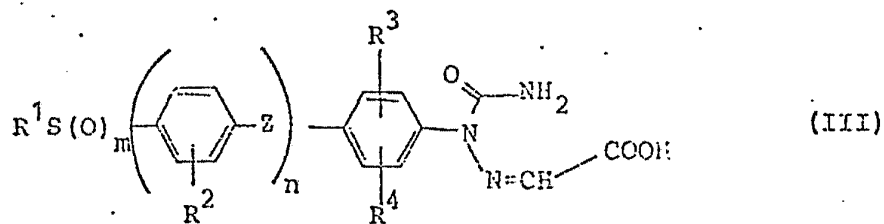
2^a.- Compuestos de la fórmula I, en que R¹ significa metilo, R² significa hidrógeno o metilo, R³ y R⁴ significan hidrógeno o cloro, de manera especialmente preferida en posición 3 y 5, Z significa oxígeno o azufre, m significa la cifra 0 y n significa la cifra 1.

3^a.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, que se caracteriza porque a) un compuesto de la fórmula general II



15

se descarboxila; o b) un compuesto de la fórmula general III

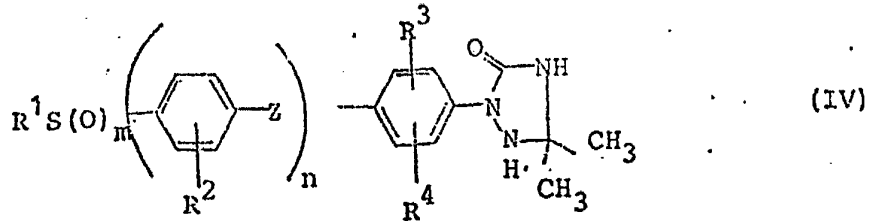


se trata con un agente separador de agua, o c) un compuesto de la fórmula general IV

25

090678

1



5

se hace reaccionar con ácido glioxílico, teniendo en las fórmulas generales II, III y IV los sustituyentes e índices los mismos significados que en la fórmula I.

10

4a.- Medicamento, caracterizado por un contenido de un compuesto de la fórmula I en la reivindicación 1a, en mezcla con un excipiente y/o constituyente farmacéuticamente usual.

5a.- Empleo de un compuesto de la fórmula I en la reivindicación 1a para combatir enfermedades causadas por protozoos.

15

6a.- Procedimiento para preparar 2-fenil-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diones.

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

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

20

Madrid, 16. JUN 1978

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

25

090678

VAL