



Concedido el Registro de <sup>(19) ES</sup> <sup>(11)</sup> <sup>(21)</sup> <sup>(10) A1</sup>  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	471951	(10) A1
FECHA DE PRESENTACION	21.7.78	

PATENTE DE INVENCION

A1 471951 790201 C 07 D 25/306

(20) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 27 33 180.2-44	22.7.77	Rep.Fed.A1.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	007D // A01N	

(74) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZIN-5-ONA"

(71) SOLICITANTE (S)

DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VORMALS ROESSLER  
(PAT/RI 7182 SR)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt(Main), República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)

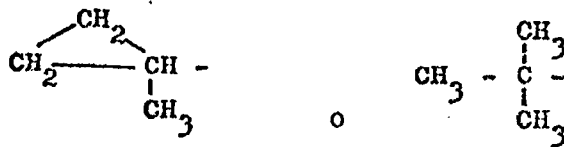
Dr. Herbert Klenk, Dr. Werner Schwarze y Dr. Wolfgang Leuchtenberger

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 69.432)





5 si se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (II)



10

en la que R tiene el significado arriba indicado, con un alcohol terciario de la fórmula general (III)

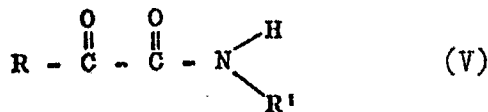
15



20

en la que R' representa un radical ter-alcohilo de 4 a 18 átomos de carbono, especialmente el radical ter-amilo o el radical ter-octilo o, preferentemente, el radical ter-butilo, para formar una amida de ácido  $\alpha$ -cetocarboxílico de la fórmula general (V)

25

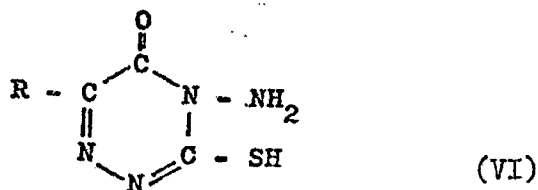


30

y se condensa ésta, eventualmente, después de saponificación previa para formar el ácido  $\alpha$ -cetocarboxílico, con

tiocarbhidrazida ( $H_2N.NH.CS.NH.NH_2$ ) para formar un compuesto de 1,2,4-triazin-5-ona de la fórmula general (VI)

5



10 y se somete a metilación el grupo mercapto.

La reacción de los cianuros de acilo de la fórmula general (II) con los alcoholes terciarios de la fórmula general (III) se efectúa en las condiciones de la reacción denominada de "Ritter" o de "Graf-Ritter" (JACS 70, 4045 (1948); JACS 70, 4048 (1948); Methodicum Chemicum, volumen 6, (1974)). Resulta enteramente sorprendente que los cianuros de acilo muy inestables puedan ser sometidos a esta reacción, porque más bien sería de esperar una separación de ácido cianhídrico por el tratamiento con ácido.

20 La reacción puede realizarse en ausencia de un disolvente, pero se efectúa de una manera conveniente en presencia de un disolvente orgánico, pudiendo emplearse, especialmente, ácido acético glacial o diclorometano. Otros disolventes utilizables son éteres superiores, tales como éter dibutílico o éter diisopropílico.

25

La temperatura de reacción puede variar entre amplios límites. Entran en consideración preferentemente temperaturas comprendidas entre  $-20^{\circ}$  y  $+50^{\circ}C$ .

30

De manera conveniente, los participantes en la reacción se emplean en cantidades tales que por cada mol

del cianuro de acilo se presentan cantidades superiores a las estequiométricas del alcohol. Por ejemplo, por cada mol de cianuro de acilo se pueden emplear de 1 a 20 moles, preferentemente de 1,5 a 2 moles, del alcohol.

5 También el ácido se emplea, de manera conveniente, en cantidades ligeramente en exceso. Por ejemplo, se pueden emplear, por cada mol de cianuro de acilo, de 1 a 10 moles, preferentemente de 1,1 a 1,5 moles de ácido.

10 Como ácido se emplea preferentemente ácido sulfúrico, pero pueden emplearse también otros ácidos sulfónicos, tales como ácido bencenosulfónico.

15 Después de la hidrólisis de la mezcla de reacción, se pueden aislar de modo intermedio las amidas de ácidos cetocarboxílicos, de una manera en sí conocida, por ejemplo, por cristalización o por extracción con subsiguiente cristalización o destilación.

20 Los cianuros de acilo de la fórmula general II pueden obtenerse, de una manera en sí conocida, a partir de los halogenuros de ácidos carboxílicos, por reacción con cianuros metálicos (JACS 66, 2014 (1944), solicitudes de patente alemanas P 27 08 183.0 y P 27 08 182.9).

25 Las ter-alcoholamidas de ácidos  $\alpha$ -cetocarboxílicos de la fórmula general (V) obtenidas en la primera etapa del procedimiento de acuerdo con la invención, pueden añadirse como tales directamente para la reacción ulterior con tiocarbhidrazida, en presencia de un disolvente polar, tal como alcoholes, agua, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, etc, o mezclas de los mismos y, eventualmente, en presencia de un catalizador ácido, especialmente  
30 ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, en una cantidad que

sea por lo menos equivalente a la de la amida. En tal caso, pueden mantenerse temperaturas que se encuentren comprendidas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente.

5

No obstante, también es posible transformar las ter-alcoholamidas de ácidos  $\alpha$ -cetocarboxílicos de la fórmula general (V), primeramente en ácidos  $\alpha$ -cetocarboxílicos libres, lo que puede efectuarse por métodos en sí conocidos y luego realizar el cierre de anillo con la tio-carbohidrazida, según el método descrito por A. Dornow (Ber. 97, 2173-79, 1964).

10

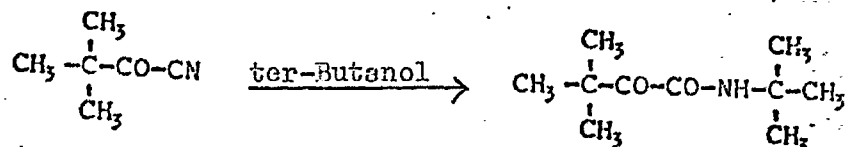
En ambos casos, se realiza seguidamente la metilación del átomo de azufre, de una manera en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento con un agente de metilación, tal como yoduro de metilo, bromuro de metilo o sulfato de dimetilo, en un medio básico.

15

#### Ejemplo 1.

a)

20



25

111 g (1,0 moles) de cianuro de pivaloilo se añaden a una mezcla de 148 g (2,0 moles) de ter-butanol y 50 ml de cloruro de metileno. Seguidamente, se añaden, gota a gota, agitando, a 0-5°C, 150 g de ácido sulfúrico al 98% y, a continuación, se aumenta la temperatura a 20°C. Se continúa la agitación durante 4 horas, se vierte la mezcla so-

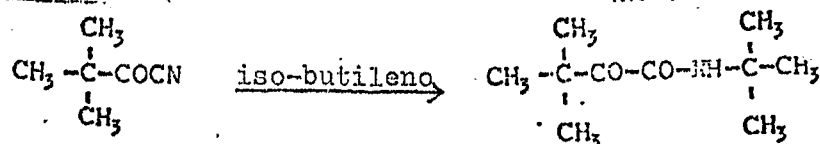
30

bre 400 g de hielo y se agita durante 30 minutos. A continuación, se diluye con 300 ml de cloruro de metileno, se separa la fase orgánica y la solución en cloruro de metileno se concentra por evaporación. Queda un residuo blanco y cristalino, que se lava con aproximadamente 500 ml de agua, en un embudo Buchner. Seguidamente, se seca el residuo. Quedan 133 g (72%) de N-ter-butilamida de ácido trimetilpirúvico, de punto de fusión 63-65°C.

10 Análisis: calculado: C 64,38 H 10,34 N 7,56  
hallado: 64,59 10,44 7,32

b)

15



20

111 g (1,0 moles) de cianuro de pivaloilo se añaden a una mezcla de 150 ml de ácido acético glacial y 150 g de ácido sulfúrico al 100%. Seguidamente, se introducen, agitando, a 5-10°C, durante 1 hora, 112 g (2,0 moles) de isobutileno. A continuación, se aumenta la temperatura a 20°C y se continúa la agitación durante 2 horas. Después, se añade gota a gota, enfriando ligeramente, una solución acuosa de NaOH aproximadamente 5 n, hasta que se alcanza un pH 8. Se continúa la agitación durante 30 minutos y se filtra con succión la N-ter-butilamida de ácido trimetilpirúvico precipitada. Quedan 172 g = 93%, referido al cianuro de

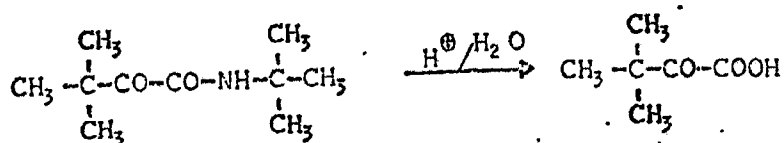
25

30

ácido empleado. La amida tiene un punto de fusión de 63 a 65°C y es idéntica a la amida descrita en a).

c)

5



10

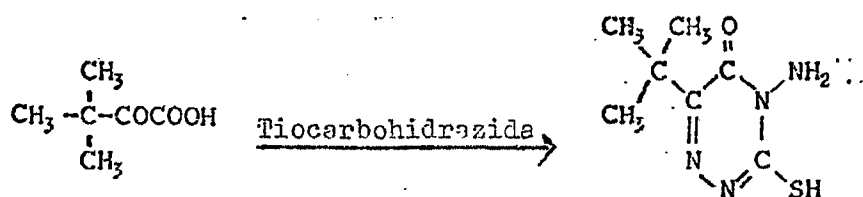
185 g de N-ter-butilamida de ácido trimetilpirúvico se calientan a reflujo, durante 10 horas, en 1 litro de ácido clorhídrico 5 n. Después de enfriar, se extrae por agitación con cloruro de metileno y luego la fase en cloruro de metileno se extrae con solución diluida de NaOH. La solución acuosa alcalina se lleva nuevamente a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y luego se extrae por agitación con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se concentra por evaporación. Quedan 97,5 g (75% de la teoría) de ácido trimetilpirúvico en forma de aceite claro, que empieza a cristalizar al cabo de algún tiempo.

15

20

d)

25



30

53 g (0,5 moles) de tiocarbohidrazida en 600 ml de agua se



de ácido trimetilpirúvico preparada según el Ejemplo 1 a), en 200 ml de etanol. Seguidamente, se calienta durante 8 horas. Después de enfriar, se diluye de nuevo con 1 litro de agua y los cristales se separan por filtración con succión. Se aíslan 72 g (72% de la teoría) de la triazinona deseada (punto de fusión 209 a 213°C). La metilación se efectúa como se ha descrito en el Ejemplo 1e).

### Ejemplo 3

10

a) Preparación de la (1-metil-ciclopropil)-glioxil-ter-butilamida:

109 g de cianuro de ácido (1-metil-ciclopropil)-carboxílico (= 1 mol) se añaden a una mezcla de 130 g de ter-butanol y 130 ml de cloruro de metileno. Seguidamente, se añaden gota a gota, agitando, a 0-5°C, 100 g de ácido sulfúrico al 98%, se aumenta la temperatura a 20°C y se agita durante 4 horas. Después, se añaden 18 ml de agua y se agita nuevamente durante 30 minutos. Se diluye con 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y, enfriando, se ajusta a pH 6 con NaOH acuosa. Luego se concentra por evaporación la solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Quedan 181 g (= 98,9%) de (1-metil-ciclopropil)-glioxil-ter-butilamida, punto de fusión 80°C.

20

25

Análisis Calculado: C 65,5 H 9,3 N 7,65  
hallado : 65,2 9,4 7,45

b) Preparación de la 4-amino-6-(1-metil-ciclopropil)-3-mercapto-1,2,4-triazin-5-ona:

30

183 g de ter-butilamida de ácido (1-metil-ciclo-

propil)-glioxílico y 112 g de tiocarbhidrazida se añaden a una mezcla de 1 litro de ácido clorhídrico 1 n y 1 litro de etanol. Se hierve a reflujo durante 8 horas, se enfría, se diluye con 2 litros de agua y se separan los cristales por filtración en un embudo Buchner. Se obtienen cristales blancos con un reflejo amarillo, los cuales se secan.

5 Cantidad: 152,6 g = 77,1% de la teoría, punto de fusión 137 a 138°C.

10 Análisis: calculado: C 42,4 H 5,05 N 28,3 S 16,16  
 $C_7H_{10}N_4O_2$  hallado : 42,2 5,1 28,1 16,1  
 peso mole-  
 cular  
 (M=198)

c) Metilación para formar 4-amino-6-(1-metil-ciclopropil)-  
-3-metiltio-1,2,4-triazin-5-ona.

15

198 g del compuesto obtenido según b) se disuelven en 500 ml de NaOH 2 n y se añaden 500 ml de metanol y 150 g de yoduro de metilo. Se agita durante 6 horas a 20-30°C. Los cristales formados se filtran con succión, se lavan y se secan. Se obtienen 174,5 g de producto final (secado en vacío a 40°C), en forma de cristales blancos, de punto de fusión 115 a 116°C.

20 Rendimiento: 82,3% de la teoría.

25 Análisis: calculado: C 45,3 H 5,7 N 26,4 S 15,1  
 peso mole-  
 cular hallado : 45,3 5,8 26,1 15,3  
 (M = 212)

17078





P-

Hoja núm. 13-

Este Memoria consta de trece hojas escritas  
a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 21. JUL. 1978

P.A.

Oscar de Elzaburu  
Por Poderes



17078/GM.