



ESPAÑA

Concedida el Registro de acuerdo con la Ley de Patentes en la presentación de la solicitud y según el contenido de la memoria adjunta.

(19) ES	(11) NÚMERO	(10) A1
(21)	475028	
(23)	FECHA DE PRESENTACION	
	13. NOV 1978	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 27 22 537.2	18-5-77	Rep. Fed. Alemana.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 253/06 // A61K 31/53	Nº 469.714

(54) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 2-FENIL-1,2,4-TRIAZIN-3,5-(2H,4H)-DIONAS"

(71) SOLICITANTE (ES)	
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT	HOE 77/F 104 B Div. I

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

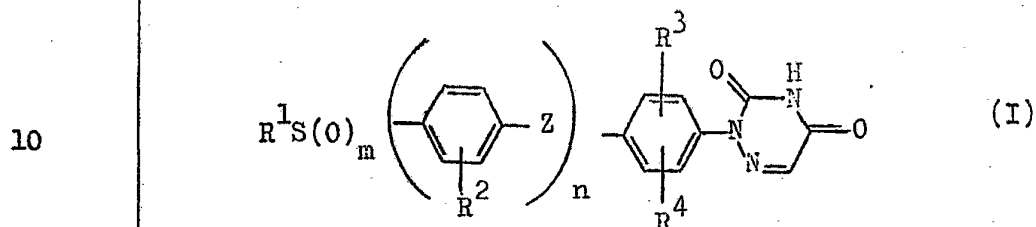
(72) INVENTOR (ES)
Dr. Manfred Rösner y Dr. Wolfgang Raether

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE	
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 70.305)

1 2-aril-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-dionas acti-  
vas como coccidiostáticas y su preparación se conocen se-  
gún las DT-OS 21 49 645, 23 58 851 y 24 23 972.

5 Objeto de la invención es un procedimiento pa-  
ra la preparación de nuevas 2-fenil-1,2,4-triazin-3,5-(2H,  
4H)-dionas sustituidas de la fórmula general I



15 en que  $R^1$  y  $R^2$ , independientemente entre sí, significan -  
hidrógeno, un radical alcohilo de cadena recta o ramifica-  
do con 1 hasta 4 átomos de carbono,  
 $R^3$  y  $R^4$ , independientemente entre sí, significan hidróge-  
no 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

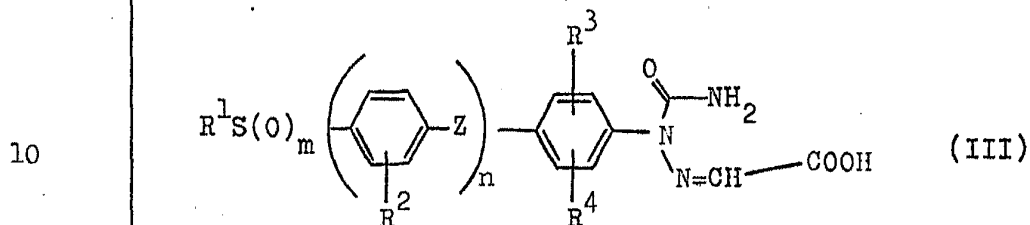
n significa 0 ó 1,

así como sus sales de metales alcalinos, de metales alcali-  
notérreos o amónicas.

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

1 lo,  $R^3$  y  $R^4$  significan hidrógeno o cloro, de manera espe-  
cialmente preferida en posición 3 y 5, Z significa oxígeno  
o azufre, m significa la cifra 0 y n significa la cifra 1.

5 El procedimiento para la preparación de compues-  
tos de la fórmula I se caracteriza porque  
un compuesto de la fórmula general III



se trata con un agente separador de agua, teniendo en la  
fórmula general III los sustituyentes y los índices los -  
mismos significados que en la fórmula I.

15 La separación de agua se efectúa conveniente-  
mente 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, trietilamina, piridina, metilpiridina o acetato  
20 de sodio, o de sustancias ácidas, tales como anhídrido de  
ácido acético o ácido polifosfórico, a temperaturas com-  
prendidas entre 50 y 150°C, preferentemente entre 100 y -  
130°C.

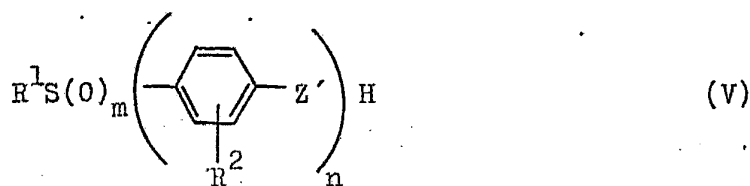
25 Si en las triazindionas de la fórmula I prepa-  
radas de esta manera, Z significa azufre o sulfóxido y/o

1 m significa 0 ó 1, estos compuestos pueden ser transformá-  
 dos, convenientemente a temperatura ambiente, en los sul-  
 fóxidos con cantidades estequiométricas de peróxido de hi-  
 drógeno o de un perácido, tal como ácido peracético o áci-  
 5 do meta-cloroperbenzoico, o con un exceso de tal agente -  
 oxidante en los correspondientes compuestos de sulfonilo  
 a temperaturas de reacción de 50 hasta 150°C, preferente-  
 mente de 100 hasta 120°C.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden ser trans-  
 formados en las correspondientes sales mediante adición -  
 de, convenientemente, un equivalente molar de álcali, al-  
 calinotérreo o amoníaco.

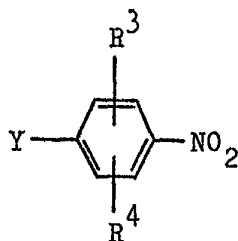
15 Se emplean preferentemente para ello hidróxido  
 de sodio, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, hidróxi-  
 do de calcio, hidruro de calcio o amoníaco.

Los compuestos de la fórmula general III se pre-  
 paran, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula ge-  
 neral V



25 con un compuesto de la fórmula general VI,

1

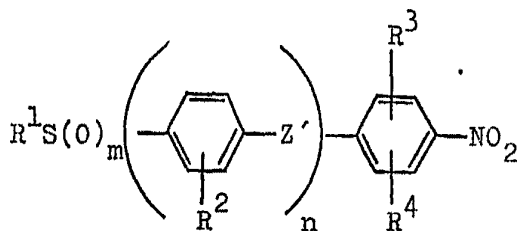


(VI)

5

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

10



(VII)

15

teniendo en las fórmulas V hasta VII los sustituyentes  $R^1$  hasta  $R^4$  y los índices m y n los significados indicados para la fórmula I, mientras que  $Z'$  significa oxígeno o azufre.

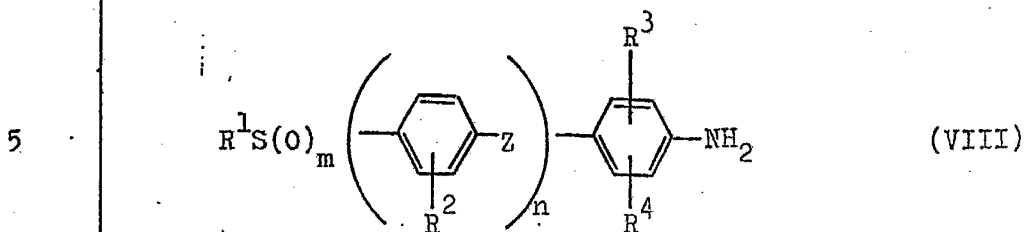
20

Mediante oxidación de un correspondiente compuesto de azufre de la fórmula general VII con peróxido de hidrógeno o con un perácido, tal como ácido peracético o ácido meta-cloroperbenzoico se preparan los correspondientes compuestos de sulfóxido o de sulfonilo. Correspondientes oxidaciones pueden realizarse también con los compuestos de la fórmula VIII.

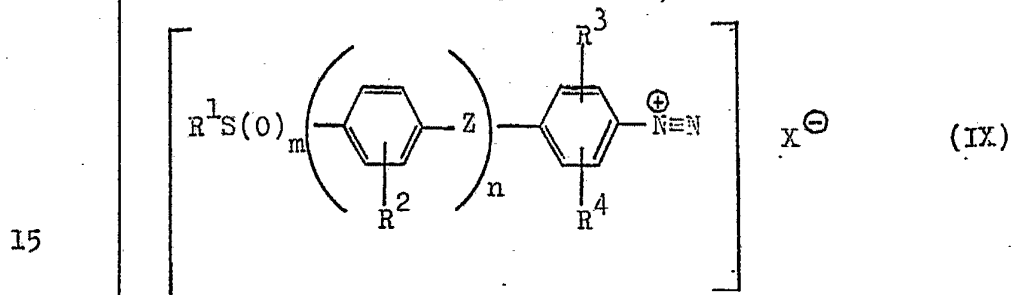
25

Los compuestos de la fórmula general VII se hacen reaccionar, por ejemplo, con níquel Raney o con hie

1 rro según Bechamp, para formar un compuesto de la fórmula  
 general VIII



Este se hace reaccionar con un nitrito en pre-  
 10 sencia de un ácido HX para formar una sal de diazonio arq  
 mática de la fórmula general IX,

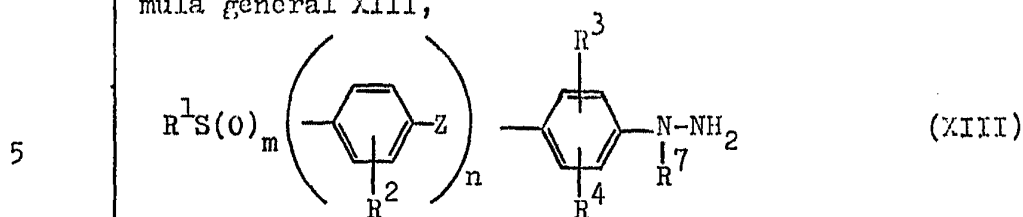


20 teniendo en VIII y IX  $R^1$  hasta  $R^4$ , Z, m y n los significa  
 dos dados para la fórmula I, mientras que  $X^-$  significa -  
 un anión de ácido, preferentemente cloruro, bromuro, sul-  
 fato, tetrafluoroborato o tetraclorozincato.

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

Las sales de diazonio de la fórmula general IX

1 se reducen para formar una hidrazina sustituida de la fórmula general XIII,



10 en la que R<sup>7</sup> significa hidrógeno y R<sup>1</sup> hasta R<sup>4</sup>, Z, m y n tienen los significados indicados para la fórmula I, con bromocianógeno (XIII, R<sup>7</sup> = CN) y a continuación saponificando con un álcali (XIII, R<sup>7</sup> = -C(=O)-NH<sub>2</sub>).

El compuesto resultante se hace reaccionar en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico con ácido glioxílico para formar un compuesto de la fórmula III.

15 Para la preparación de los compuestos nitrados de la fórmula general VII se trabaja convenientemente en disolventes apróticos bipolares, tales como dimetilformamida, con adición de compuestos básicos, tales como acetatos, carbonatos, hidróxidos de metales alcalinos o alcali notérreos o de aminas terciarias, tales como por ejemplo 20 piridina o trietilamina.

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

25 La temperatura de reacción se encuentra entre 20 y 200°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

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

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

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

15                   Las hidrazinas XIII se preparan según procedi-  
mientos generalmente conocidos (véase Houben-Weyl, Metho-  
den der organischen Chemie, volumen 10/2, páginas 180 y -  
siguientes) por reducción de las sales de diazonio IX, pre  
ferentemente con cloruro de estaño (II) o sulfito de so-  
dio. Las semicarbazonas de la fórmula XIII ( $R^7 = -CO-NH_2$ )  
se preparan por reacción de las hidrazinas XIII ( $R^7 = H$ )  
20                   con bromocianógeno y saponificación subsiguiente con álca  
li según Gazz. Chim. Ital. 37 (I), 611 (1907).

                    Los compuestos de la fórmula III se prepararan  
por condensación de las semicarbazonas XIII ( $R^7 = -CONH_2$ )  
con ácido glioxílico en un medio ácido, tal como por ejem  
25                   plo ácido clorhídrico acuoso o ácido acético, a una tempe

1 ratura de 0 hasta 100°C, preferentemente de 20 hasta 60°C.

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

10 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.

15 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, los nuevos agentes coccidiostáticos deberían ser - eficaces contra cepas de coccidios ya resistentes a los -  
20 medicamentos.

25 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 agen-

1 tes patógenos de la coccidiosis resistentes a múltiples -  
medicamentos.

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

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 concen-  
10 tración de 0,5 hasta 300 ppm, preferentemente de 1 hasta  
50 ppm.

Ejemplo 1:

1-(4-metiltio-fenoxi)-4-nitrobenceno de la fórmula VII

28,2 g (0,2 moles) de 1-fluor-4-nitrobenceno y  
15 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 agita-  
ción 300 ml de agua. La sustancia sólida precipitada se -  
20 filtra con succión, se lava a neutralidad y se recristali-  
za en isopropanol, punto de fusión 58 hasta 59°C.

En la reacción, el 1-fluor-4-nitrobenceno pue-  
de ser reemplazado por una cantidad equimolar de 1-cloro-  
-4-nitrobenceno.

25 4-(4-metiltio-fenoxi)-anilina de la fórmula VIII

1                    52,2 g (0,2 moles) de 1-(4-(metiltio)-fenoxi)-  
-4-nitrobenceno en 600 ml de metanol se hidrogenan con -  
una cantidad catalítica de níquel Raney a temperatura am-  
biente. Después de terminada la absorción de hidrógeno se  
5 filtra con succión el catalizador y la solución se concen-  
tra 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 fór-  
mula IX

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  
15 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.

Esta solución de sal de diazonio se enfría a -  
0°C y se añade gota a gota a una solución enfriada a -10°C  
20 de 20 g de cloruro de estaño (II) en 50 ml de ácido clorhí-  
drico concentrado, de tal forma que la temperatura no as-  
cienda por encima de 0°C.

Después de terminada la adición gota a gota se  
sigue agitando durante dos horas más y se deja ascender -  
25 la temperatura hasta la temperatura ambiente. El precipi-

1 tado se filtra con succión y se recristaliza en agua/ácido clorhídrico : se obtiene

Clorhidrato de 4-(4-metiltio-fenoxi)-fenilhidrazina, (fórmula XIII, R<sup>7</sup> = H)

5 Punto de fusión 175°C, con descomposición.

A una solución de 1,1 g de bromocianógeno en 7 ml de etanol se añaden 35 ml de agua y 2,8 g de clorhidrato de 4-(4-metiltio-fenoxi)-fenilhidrazina, y la solución se agita durante dos horas a temperatura ambiente.

10 El producto intermedio oleoso se separa y se calienta al baño maría con 10 ml de una solución de hidróxido de potasio 2n durante 1 hora. Se obtiene

2-√4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil7-semicarbazida, (fórmula XIII, R<sup>7</sup> = -CONH<sub>2</sub>)

15 Una solución de 0,8 g de ácido glioxílico en 5 ml de agua se añade gota a gota a 2,9 g de 2-√4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil7-semicarbazida en 10 ml de ácido clorhídrico 2n y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se filtra con succión y se obtiene:

20 Acido glioxílico de 2-√4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil7-semicarbazona de la fórmula III

3,4 g de esta semicarbazona y 1,6 g de acetato de sodio se calientan a reflujo con nitrógeno en 30 ml de anhídrido de ácido acético durante 5 horas.

25 La solución se concentra en vacío, se ajusta -

1 de forma alcalina con una solución de hidróxido de potasio 2n y se extrae con cloroformo para eliminar derivados neutrales. La fase alcalina acuosa remanente se acidifica con ácido clorhídrico y forma un precipitado de :

5 2- $\overline{4}$ -(4-metiltio-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona de la fórmula I,

la cual se recristaliza en isopropanol con adición de carbón activo; punto de fusión: 210 hasta 211°C.

10 2- $\overline{4}$ -(4-metilsulfinilfenoxi)-fenil $\overline{7}$ -1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona de la fórmula I

0,615 g de 2- $\overline{4}$ -(4-metiltio-fenoxi)-fenil $\overline{7}$ -1,2,4-triazin-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 solución durante una hora más a temperatura ambiente.

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.

20 2- $\overline{4}$ -(4-metilsulfonilfenoxi)-fenil $\overline{7}$ -1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona de la fórmula I

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.

1                    Se mezcla agitando con 15 ml de agua, se filtra con succión y se lava posteriormente con agua, punto de fusión 188 hasta 190°C.

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

Ejemplo 2:

                    A partir de 1-cloro-4-nitroben<sup>c</sup>eno y 4-metil<sub>ti</sub>o-tiofenol:

10                    1-(4-metiltio-feniltio)-4-nitroben<sup>c</sup>eno, punto de fusión 70 hasta 70,5°C.

                    A partir de 1-(4-metiltio-feniltio)-4-nitroben<sup>c</sup>eno mediante reducción con hierro según Bechamp:

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

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

                    La reducción de la sal de 4-(4-metiltio-feniltio)-fenildiazonio con cloruro de estaño (II) forma:

20                    Clorhidrato de 4-(4-metiltio-feniltio)-fenilhidrazina.

                    La reacción de esta hidrazina con bromocianógeno, y la saponificación con hidróxido de potasio para formar 2-(4-(4-metiltio-feniltio)-fenil)-semicarbazida y su reacción con ácido glioxílico forma el ácido glioxílico de 2-(4-(4-metiltio-feniltio)-fenil)-semicarbazona.

25

1 La deshidrogenación cíclica de este compuesto -  
con acetato de sodio/ácido acético glacial proporciona:  
2-4-(4-metiltio-feniltio)-fenil7-1,2,4-tria-  
zin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 174 hasta 175°C.

5 Ejemplo 3:

A partir de 1-cloro-4-nitrobenceno y 3-metil-  
-4-metiltio-fenol:

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

10 A partir de 1-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-4-ni-  
trobenceno mediante hidrogenación catalítica:

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

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

La reducción de esta sal de diazonio con cloru-  
ro de estaño (II) proporciona:

Clorhidrato de 4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenilhidrazi-  
na.

20 La reacción de esta hidrazina con bromocianóge-  
no y la saponificación con hidróxido de potasio para for-  
mar la 2-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenil7-semicarba-  
zida y su reacción con ácido glioxílico forma el ácido -  
glioxílico de 2-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenil7-se-  
25 micarbazona. La deshidrogenación cíclica de este compues-

1 to con acetato de sodio/ácido acético glacial proporciona:  
2-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenil-1,2,4-  
-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 145 hasta -  
148°C.

5 Ejemplo 4:

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

1,3-dicloro-2-(4-metiltio-fenoxi)-5-nitrobence  
no, punto de fusión 94 hasta 95°C.

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

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

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

La reducción de esta sal de diazonio con cloru  
ro de estaño (II) forma:

Clorhidrato de 3,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenoxi)-fenilhi  
drazina, punto de fusión 176°C.

20 La reacción de esta hidrazina con bromocianóge  
no y la saponificación con hidróxido de potasio para for  
mar la 2-3,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil-semi  
carbazida y su reacción con ácido glioxílico forma el áci  
do glioxílico de 2-3,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenoxi)-fe  
25 nil-semicarbazona. La deshidrogenación cíclica de este -

1 compuesto con acetato de sodio/ácido acético glacial pro-  
porciona:

5 2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -1,-  
2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 160 hasta  
162°C.

A partir de 2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4-metiltio-feno  
xi)-fenil $\sqrt{7}$ -1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona con una canti-  
dad estequiométrica de peróxido de hidrógeno:

10 2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4-metilsulfinilfenoxi)-fe  
nil $\sqrt{7}$ -1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 208  
hasta 210°C.

A partir de 2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4-metiltio-feno  
xi)-fenil $\sqrt{7}$ -1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona con un exceso  
de peróxido de hidrógeno:

15 2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4-metilsulfonilfenoxi)-fe  
nil $\sqrt{7}$ -1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión -  
256°C.

Ejemplo 5:

20 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.

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

25 3,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-anilina, -

1 punto de fusión 104 hasta 105°C.

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

5 La reducción de esta sal de diazonio con cloruro de estaño (II) proporciona:

Clorhidrato de 3,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-fenilhidrazina.

10 La reacción de esta hidrazina con bromocianógeno y la saponificación con hidróxido de potasio para formar la 2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-fenil $\sqrt{7}$ -semicarbazida y su reacción con ácido glioxílico forma el ácido glioxílico de 2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-fenil $\sqrt{7}$ -semicarbazona. La deshidrogenación cíclica de este compuesto con acetato de sodio/ácido acético glacial -  
15 proporciona:

2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-fenil $\sqrt{7}$ -1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 141 hasta 142°C.

20 A partir de 2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4-metiltio-feniltio)-fenil $\sqrt{7}$ -1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona con una cantidad estequiométrica de peróxido de hidrógeno:

2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4-metilsulfinil-fenilsulfinil)-fenil $\sqrt{7}$ -1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 195 hasta 197°C.

25 A partir de 2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4-metiltio-fenil

1 tio)-fenil-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona con peróxido de hidrógeno en exceso:

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

Ejemplo 6:

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

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

A partir de 1,3-dicloro-2-(3-metil-4-metiltiofenoxi)-5-nitrobenzoceno mediante reducción con hierro según Bechamp:

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

A partir de esta anilina se forma mediante diazotación:

Cloruro de 3,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltiofenoxi)-fenil-diazonio.

A partir del clorhidrato de 3,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltiofenoxi)-fenildiazonio se obtiene por reducción con cloruro de estaño (II):

Clorhidrato de 3,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltiofenoxi)-fenilhidrazina.

La reacción de esta hidrazina con bromocianógeno

1 no y la saponificación con hidróxido de potasio para formar la 2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenil-7-semicarbazida y su reacción con ácido glioxílico forma el ácido glioxílico de 2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenil-7-semicarbazona.

5 La deshidrogenación cíclica de este compuesto con acetato de sodio/ácido acético glacial proporciona:

2- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(3-metil-4-metiltio-fenoxi)-fenil-7-1,2,4-triazin-3,5-(2H,4H)-diona, punto de fusión 10 69 hasta 71°C.

Ejemplo 7:

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

15 A partir de cloruro de 4-metiltio-fenildiazonio se obtiene mediante reducción con cloruro de estaño (II):

Clorhidrato de 4-metiltio-fenilhidrazina.

20 La reacción de esta hidrazina con bromocianógeno y la saponificación con hidróxido de potasio para formar la 2-(4-metiltio-fenil)-semicarbazida y su reacción con ácido glioxílico forma el ácido glioxílico de 2-(4-metiltio-fenil)-semicarbazona.

25 La deshidrogenación cíclica de este compuesto con acetato de sodio/ácido acético glacial proporciona:

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

Ejemplo 8:

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

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

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

10                    3,5-dicloro-4-metiltio-anilina, punto de fusión  
122 hasta 126°C.

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

15                    A partir de la sal de 3,5-dicloro-4-metiltio-  
-fenildiazonio se forma mediante reducción con cloruro de  
estaño (II):

Clorhidrato de 3,5-dicloro-4-metiltio-fenilhidrazina, pun  
to de fusión 157°C (con descomposición).

20                    La reacción de esta hidrazina con bromocianóge  
no y la saponificación con hidróxido de potasio para for  
mar la 2-(3,5-dicloro-4-metiltio-fenil)-semicarbazida y -  
su reacción con ácido glioxílico forma el ácido glioxíli  
co de 2-(3,5-dicloro-4-metiltio-fenil)-semicarbazona.

25                    La deshidrogenación cíclica de este compuesto  
con acetato de sodio/ácido acético glacial proporciona:

1

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

5

10

15

20

25

1

## REIVINDICACIONES

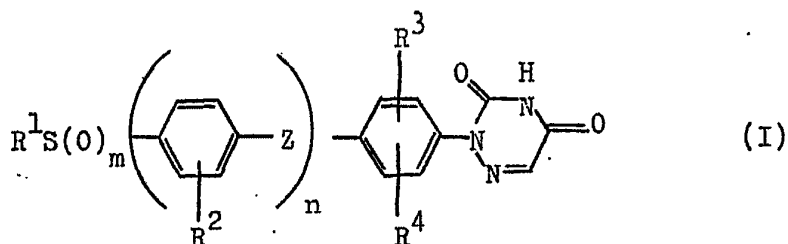
5

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

15

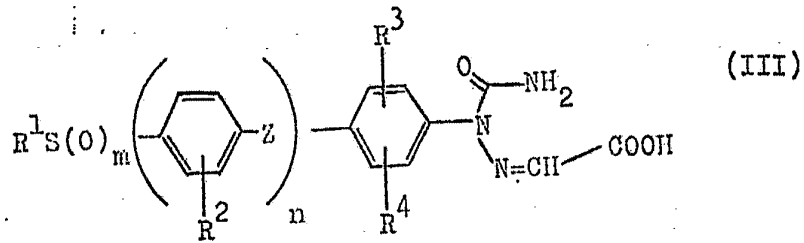


20

en la que  $R^1$  y  $R^2$ , independientemente entre sí, significan hidrógeno, un radical 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  $>S(=O)_2$ , m significa las cifras 0, 1 ó 2, y n significa 0 ó 1, así como sus sales de metales alcalinos,

25

1 alcalinotérreos o amónicas, caracterizado porque con el fin  
de separar agua se calienta un compuesto de la fórmula gene-  
ral III



10 en la que los sustituyentes e índices tienen los mismos sig-  
nificados que en la fórmula I, a temperaturas comprendidas  
entre 50 y 150°C, durante 2 a 8 horas, con adición de can-  
tidades por lo menos equivalentes de sustancias básicas, ta-  
les como hidróxido de sodio, trietilamina, piridina, metil-  
piridina o acetato de sodio, o de sustancias ácidas, tales  
15 como anhídrido de ácido acético o ácido polifosfórico.

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

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

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

Madrid, 11. MAY 1979

P.A.

25

08059

VAL

Alberto de Elizaburu  
Por Poder,