

mc/

Caso 8008

281789



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

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - do-
miciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln
Avenue,

por:

" Procedimiento de obtención de compuestos de guanidina "

-----:oOo:-----

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a la obtención de nuevos

281789



compuestos de (3-aminopiracinoil)-guanidina con no menos de un halógeno o sustituto halogenoide ligado al núcleo de piracina.

5 Se ha comprobado que las (3-aminopiracinoil)-
guanidinas obtenidas según este invento poseen propieda-
des natriuréticas. Sin embargo, difieren de la mayoría
de los diuréticos eficaces conocidos en que estos com-
puestos aumentan selectivamente la eliminación de los
iones de sodio y de cloro, y al mismo tiempo no aumentan
10 la de otros determinados iones, como los de potasio y
calcio.

Se ha visto asimismo, como peculiaridad también
del invento, que las nuevas (3-aminopiracinoil)-guanidi-
nas, cuando se administran con otros diuréticos conoci-
dos por aumentar la eliminación de los iones de potasio
15 con los de sodio y cloro, reducen la excreción de los
primeros, y anulan así este inconveniente de muchos diu-
réticos. Por consiguiente, los compuestos a que se re-
fiere este invento son también útiles, en combinación
20 con otros tipos de diuréticos, para evitar la pérdida de
potasio que de otro modo producirían, aparte su utilidad
inherente como productos diuréticos y/o saluréticos.

Igualmente se ha comprobado que los compuestos
de aminopiracinoilguanidina según este invento no aumen-
tan la descarga de calcio, antes bien reprimen la elimi-
nación excesiva de estos iones. Dichos productos desa-
rollan esta acción cuando la descarga de iones de calcio
25 es de origen medicamentoso o proviene de una disfunción
de las glándulas suprarrenales o de otro mecanismo promo-
tor de una descarga excesiva de este ion.
30

281789



5

10

Los citados productos se pueden administrar a personas y animales en dosis unitarias, como píldoras, tabletas, cápsulas, preparaciones inyectables y similares, y pueden comprender el único ingrediente activo esencial en una fórmula farmacéutica para modificar las condiciones de eliminación de electrólitos, en particular de iones de sodio, cloro, potasio y calcio. También pueden combinarse en fórmulas farmacéuticas con otros diuréticos como los del tipo de tiacida, como clorotiacida, clorhidrotiacida, fluorometacida, fluorhidrometacida, triclorometacida, o tales como acetazolamida, etc., a fin de reducir la excreción de iones de potasio que estos diuréticos originan.

15

Los compuestos según este invento se pueden administrar solos o combinados con otros agentes terapéuticos. Las aminopiracinoilguanidinas admiten dosis de 25 a 250 mg. diarios, o algo menores o mayores, a discreción del médico, con preferencia a razón de una a tres veces diarias.

20

25

Los compuestos de piracinoilguanidina según este invento son, pues, útiles sobre todo para modificar las condiciones de excreción de ciertos iones en un organismo animal. Por su propiedad, sirven para el tratamiento de múltiples afecciones derivadas del aumento o disminución del índice de electrólitos en un organismo animal, como edema, hipertensión y otros estados patológicos causados notoriamente por una retención o eliminación excesiva de ciertos electrólitos.

30

Los nuevos compuestos preferidos según este invento son derivados de la (3-aminopiracinoil)-guanidina

281789

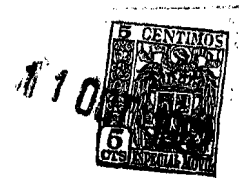
17 OCT.



5 con no menos de un halógeno o halogenoide ligado al núcleo de piracina, particularmente un radical cloro, bromo, flúor, yodo; trihalometilo, como trifluorometilo, y otros similares a halógenos. Cuando se menciona el sustituto halógeno en esta memoria y en las reivindicaciones, debe entenderse que significa halógenos o radicales halogenoides, y comprende todos los mencionados hasta ahora.

10 Las (aminopiracinoil)-guanidinas que han resultado particularmente útiles para promover la eliminación selectiva de sodio, cloro o cloruro sódico y evitar que aumente la de los iones de potasio y de calcio son las (3-amino-6-halopiracinoil)-guanidinas, y entre ellas modifican en particular la excreción de electrólitos del organismo animal la (3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina
15 y la (3-amino-6-cloropiracinoil)-guanidina.

Un método de preparar los compuestos de (3-amino-
piracinoil)-guanidina de este invento comprende halogenar ésteres de ácidos 3-aminopiracinoicos para introducir el halógeno en el núcleo de piracina, y tratar luego los ésteres halogenados con guanidina, para formar el compuesto de acilguanidina. La halogenación se efectúa mejor en presencia de agua o de un ácido inorgánico, como el clorhídrico, el bromhídrico o análogos, o de ácido acético, o de una mezcla de agua y ácido inorgánico o acético o
20 dimetilformamida. Si ha de introducirse a la vez un halógeno en el grupo 3-amino, éste puede retirarse fácilmente por interacción del producto con un bisulfito, por ejemplo, de metal alcalino. El éster halogenado de ácido 3-aminopiracinoico se hace reaccionar después con
25 guanidina, mejor en condiciones anhidras, empleando o
30



281789

no un disolvente como metanol, etanol, alcohol isopro-
pílico, dioxano, tetrahidrofurano, 2-metoxietanol u otros,
para formar los (halo-3-aminopiracinoil)-guanidinderiva-
dos según este invento.

5 Un segundo método de sintetizar los compuestos
según este invento comprende halogenar (3-aminopiraci-
noil)-guanidina, preparando y halogenando ésta por los
métodos antes descritos.

10 Algunos de los compuestos que pueden prepararse
conforme a uno de estos métodos, o a ambos, son:

(3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina y
(3-amino-6-cloropiracinoil)-guanidina.

15 Seguidamente se describen otros métodos de pre-
parar aminopiraguanidinas, en relación con la preparación
de otros compuestos según este invento.

Se prepara 3-amino-6-yodopiracinoato de metilo
tratando 3-aminopiracinoato de metilo con acetato de mer-
curio.

20 El 3-amino-6-fluoropiracinoato de metilo se sin-
tetiza mediante reacción de 2-amino-3-metil-5-yodopira-
cina con fluoruro sódico para obtener 2-amino-3-metil-5-
fluoropiracina. Tratando este material con anhídrido
acético, se forma 2-acetamido-3-metil-5-fluoropiracina,
que oxidada con permanganato potásico e hidrolizada, se
25 convierte en ácido 3-amino-6-fluoropiracinoico. La es-
terificación con metanol da el correspondiente éster me-
tílico.

30 Puede preparar ácido 3-amino-5-hidroxi-
piracinoico a partir de 4-aminouracil-5-azometanocarboxilato de
etilo o de 2,4,7-trihidroxipteridina por tratamiento con

281789



5 álcali acuoso. El de ácido 3-amino-5-hidroxi-
piracinoico con metanol y ácido según se ha descrito da 3-amino-5-
hidroxi-piracinoato de metilo. La interacción de 3-amino-
5-hidroxi-
piracinoato de metilo con oxiclórico y pentaclo-
ruro de fósforo, o con oxibromuro y pentabromuro de fós-
foro, añadiendo o no una amina terciaria, como dietilani-
lina, produce respectivamente 3-amino-5-cloropiracinoato
o 3-amino-5-bromopiracinoato de metilo.

10 Calentando 1,1,1-trifluoro-3,3-dibromoacetona con
acetato sódico acuoso, enfriando y tratando el producto
con aminomalonamidamina, se obtiene 3-amino-6-trifluoro-
metilpiracinamida. Tras hidrólisis suave, la amida da
ácido 3-amino-6-trifluorometilpiracinoico, que se con-
vierte en el correspondiente éster metílico por el proce-
dimiento usual.

15 La reacción de cada uno de los citados ésteres
metílicos con guanidina, por los métodos ya descritos,
produce las respectivas (5- o 6-substituto-3-aminopiraci-
noil)-guanidinas, o sea:

- 20 (3-amino-6-yodopiracinoil)-guanidina.
(3-amino-6-fluoropiracinoil)-guanidina.
(3-amino-5-cloropiracinoil)-guanidina.
(3-amino-5-bromopiracinoil)-guanidina, y
(3-amino-6-trifluorometilpiracinoil)-guanidina.

25 Las sales ácidas de los compuestos de (halo-3-
aminopiracinoil)-guanidinas pueden prepararse por cual-
quier método conocido que convenga, como suspendiendo
la (halo-3-aminopiracinoil)-guanidina en agua y añadien-
do el ácido apropiado, mientras se calienta un poco pa-
ra disolver. La sal ácida de adición cristaliza a menu-
do al enfriar la mezcla de reacción hacia 5°C. y puede
30 separarse por filtración. Las sales ácidas de adición
esencialmente atóxicas admisibles en farmacia se consi-



deran como equivalentes de las bases libres para los fines de este invento.

Los siguientes ejemplos ilustran los métodos de preparación de dichos productos según este invento, y no debe entenderse que limitan éste a los procedimientos y compuestos particularmente mencionados.

5

EJEMPLO 1º

(3-Amino-6-cloropiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de 3-amino-6-cloropiracinoato de metilo.

10

En un frasco de tres bocas y de 5 litros, provistos de agitador mecánico, termómetro y tubo de admisión de gas, se pone una mezcla templada (a unos 38°C.) de agua (3180 ml.) y ácido acético glacial (750 ml.), y se añade luego 3-aminopiracinoato de metilo (90 g. 0,588 mol.). Se pone en marcha el agitador, y se calienta la mezcla a 41°C., con lo que se disuelve casi todo el éster. Después se enfría la solución a poco menos de 40°C. en un baño de hielo. Agitando vigorosamente, se hace pasar cloro (unos 140 g.) a través de la solución durante 25 minutos. A los cinco minutos comienza a formarse un precipitado, que se hace voluminoso al final de la reacción. La temperatura desciende a 20-25°C. en el curso de la misma. El precipitado, casi blanco, que es 3-cloroamino-6-cloropiracinoato de metilo, se retira por filtración y se lava con una pequeña cantidad de agua de hielo. Un poco de este material, recristalizado en ácido acético caliente, funde a 142°C. (desc.).

15

20

25

Análisis:

30

Calculado para $C_6H_5Cl_2H_3O_2$: C, 32,46; H, 2,27; N, 18,93; cloro total, 31,94; activo 15,97.



Hallado: C, 32,82; H, 2,34; N, 18,90;
cloro total, 32,09; activo, 16,06.

5 El 3-cloroamino-6-cloropiracinoato de metilo húme-
do y una solución de bisulfito sódico (150 g.) en agua
(900 ml.) se ponen en un vaso de pico de 4 litros, y se
agitan mecánicamente media hora. La temperatura de la
mezcla se mantiene a 25°C. añadiendo hielo. El 3-amino-
6-cloropiracinoato de metilo, de color amarillo claro, se
retira por filtración, se suspende en 150 ml. de agua de
10 hielo, y se filtra. Esto se repite dos veces con porcio-
nes de 150 ml. de agua de hielo, y otra vez con 50 ml.
de alcohol isopropílico frío. Después de secar al aire,
se obtienen 60 g. (55%) de 3-amino-6-cloropiracinoato de
metilo, p.fus. 159-161°C.

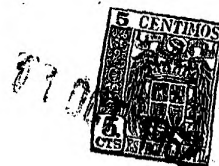
15 **Análisis:**

Calculado para $C_6H_6ClN_3O_2$; C, 38,42; H, 3,22; N, 22,40;
Cl, 18,90.

Hallado: C, 38,81; H, 3,54; N, 22,83;
Cl, 18,39.

20 **Fase B. Preparación de (3-amino-6-cloropiracinoil)
guanidina.**

Un frasco de tres bocas y de 3 litros de capacidad,
provisto de agitador mecánico, termómetro y tubo de admi-
sión de gas, se carga con alcohol absoluto (1815 ml.), y
se lava luego con nitrógeno seco. Se introduce sodio pu-
25 ro (13,6 g., 0,59 mol.), y se deja escapar el nitrógeno
por un cuentaburbujas, para mantener una atmósfera seca.
Disuelto el sodio, se añade a la solución clorhidrato de
guanidina (0,67 mol.), manteniendo una atmósfera de nitró-
30 geno. Se agita la mezcla unos minutos, mientras se di-



suelve el clorhidrato de guanidina y se separa cloruro
sódico. Se agrega 6-cloro-3-aminopiracinoato de metilo
(51,5 g. 0,274 mol.), y la mezcla en agitación se calien-
ta a 60°C., y se deja enfriar espontáneamente a tempe-
ratura ordinaria durante dos horas. A continuación, se
5 enfría a 18°C., se filtra, y el residuo se lava con alcohol
absoluto y se seca al aire. Este producto es una mezcla
de (3-amino-6-cloropiracinoil)-guanidina y cloruro sódico,
la cual se suspende en agua (5440 ml.) a 60°C., y
10 se ajusta a un pH 3 con ácido clorhídrico 2,5n (unos 115
ml.), agitando con energía. Se retira un poco de mate-
rial insoluble por filtración, y el filtrado amarillo
claro se agita y se ajusta a un pH 8 con hidróxido sódico
acuoso al 5% (unos 200 ml.). Mientras se agita, la
15 suspensión se enfría a 18°C., se filtra, y el residuo se
lava con agua hasta eliminar el álcali. Después de en-
friar al aire, se obtienen 50,7 g. (86%) de (3-amino-6-
cloropiracinoil)-guanidina de color amarillo claro, p.fus.
238°C. (desc.).

20 Análisis:

Calculado para $C_6H_7ClN_6O$: C, 33,58; H, 3,29; N, 39,16.

Hallado: C, 33,60; H, 3,39; N, 39,04.

EJEMPLO 2º

Clorhidrato de (3-amino-6-cloropiracinoil)-guanidina.

25 Se suspenden 2 g. (0,0093 mol.) de (3-amino-6-
cloropiracinoil)-guanidina en agua (60 ml.); se agita
la mezcla, y se añade a gotas ácido clorhídrico 6n hasta
que la solución se muestre débilmente ácida con papel
"alcacid". Se calienta un poco la mezcla para disolver-



la, se filtra, y al filtrado se añade ácido clorhídrico
6n (4 ml.). Se enfría la solución a 5°C. en una mezcla
de hielo y sal, y el producto cristalino amarillo se
retira por filtración. Después de secar, se obtienen
5 2,2 g. (96%) de clorhidrato de (3-amino-6-cloropiraci-
noil)-guanidina, p.fus. 286°C. (desc.) metiendo el pro-
ducto en un baño precalentado a 282°C., y elevando la
temperatura 1°C. cada cinco segundos.

Análisis:

10 Calculado para $C_6H_8Cl_2N_6O$: C, 28,70; H, 3,21; N, 33,47;
Cl, 28,24.

Hallado: C, 28,89; H, 3,21; N, 33,72;
Cl, 28,22.

EJEMPLO 3º

15 (3-Amino-6-bromopiracinoil)-guanidina.

Un balón seco de 200 ml. provisto de agitador mecá-
nico, tubo de admisión y condensador de reflujo protegi-
do por un tubo de desecación, se lava con nitrógeno seco,
y se carga con metanol absoluto (35 ml.). Se introduce
20 sodio puro (0,46 g., 0,02 mol.) y tan pronto como termina
la reacción, se introduce clorhidrato de guanidina (1,9
g., 0,02 mol.) en metanol (35 ml.). Después de agitar
durante diez minutos, se añade 3-amino-6-bromopiracino-
to de metilo (4,6 g. 0,02 mol.), y la mezcla se agita
25 y se calienta a reflujo en un baño de vapor durante trein-
ta minutos. Después de agitar una hora más a temperatu-
ra ambiente, la mezcla de reacción agitada se trata con
agua (150 ml.). El producto sólido separado se retira
por filtración, se lava con un poco de agua y se seca
30 a temperatura ambiente. La (3-amino-6-bromopiracinoil)-



guanidina obtenida se suspende en agua (30 ml.), se agita y se ajusta a un pH 3 añadiendo ácido clorhídrico 3n. Después de calentar la mezcla a 50°C., se retira por filtración una pequeña cantidad de material insoluble, y el filtrado amarillo diáfano se agita y se ajusta a un pH 8 añadiendo hidróxido sódico 3n. Luego se retira por filtración la (3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina, de color amarillo vivo. La torta se reduce a partículas finas, se suspende en agua, se filtra y se seca a temperatura ambiente, para obtener 2,6 g. (52%) de producto, p.fus. 234-234,5°C. (desc.).

Análisis:

Calculado para $C_6H_7BrN_6O$: C, 27,82; H, 2,72; N, 32,44.

Hallado: C, 27,99; H, 2,90; N, 31,98.

En los siguientes ejemplos 4º a 6º se describen otros métodos de preparación del producto del ejemplo 3º, aplicables también para preparar otros compuestos de piracinoilguanidina según este invento.

EJEMPLO 4º

(3-Amino-6-bromopiracinoil)-guanidina.

Se prepara guanidina seca (0,1 mol.) disolviendo sodio puro (2,3 g. 0,1 mol.) en metanol anhidro (50 ml.) y añadiendo clorhidrato de guanidina seco (9,6 g., 0,1 mol), según se describe en el ejemplo 3º. El cloruro sódico separado se retira por filtración bajo nitrógeno anhidro, y luego se elimina el metanol del filtrado por destilación en vacío.

A la guanidina se añade 3-amino-6-bromopiracinoato de metilo (4,64 g., 0,02 mol.) pulverizado y bien desecado,



5 y la mezcla se calienta en un baño de vapor durante cinco a seis minutos en condiciones anhidras; luego se enfría rápidamente y se tritura con agua (70 ml.). El producto se retira por filtración, se lava con un poco de agua, y se deseca al aire, para obtener 4,55 g. (88%) de (3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina, p.fus, 231-231,5°C (desc.). Este material, al reprecipitar por formarse el clorhidrato soluble, y tratarlo luego con hidróxido sódico, según se describe en el ejemplo 3^a, da 4,0 g. (78%) de producto, p.fus. 234-234,5°C. (desc.).

EJEMPLO 5^a

(3-Amino-6-bromopiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de (3-aminopiracinoil)-guanidina.

15 Se prepara una solución de guanidina (0,02 mol.) disolviendo sodio puro (0,46 g. 0,02 mol.) en alcohol isopropílico anhidro (40 ml.), en condiciones anhidras, bajo atmósfera de nitrógeno seco. Se añade clorhidrato de guanidina (2,0 g. 0,021 mol.), y se agita la mezcla diez minutos. El cloruro sódico separado se separa por filtración en medio anhidro, y el filtrado se trata con 3-aminopiracinoato de metilo (3,06 g., 0,02 mol.).

20 Después de agitar durante una hora en condiciones anhidras y en atmósfera de nitrógeno seco, el sólido amarillo separado se retira por filtración y se seca, para obtener 2,2 g. (61%) de (3-aminopiracinoil)-guanidina, p.fus. 193,4°C. (desc.). La recristalización en alcohol isopropílico da un material que funde a 200-202°C. (desc.)

25

789



Análisis:

Calculado para $C_6H_8ON_6$: C, 40,00; H, 4,48; N, 46,65.

Hallado: C, 40,24; H, 4,59; N, 46,70.

5

Fase B. Preparación de (3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina.

10

Se pone (3-aminopiracinoil)-guanidina (1,6 g. 0,0089 mol.) en un frasco de tres bocas y de 100 ml. de capacidad, provisto de termómetro, agitador mecánico y embudo separador. El sólido se suspende en agua (50 ml.), se pone en marcha el agitador, y se añade a gotas ácido bromhídrico 2,5n hasta que se disuelva el sólido. Se agrega a la solución agitada bromo a gotas (1,6 g., 0,01 mol.) disuelto en ácido acético glacial (5 ml.), durante quince minutos, manteniendo la temperatura a 25°C. Después de agitar otros quince minutos, la solución se ajusta a un pH 8 con hidróxido sódico 10n, y el producto crudo se precipita de nuevo, como se describe en el ejemplo 3^a, para obtener 1,5 g. (65%) de (3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina pura, p.fus. 234-234,5°C. (desc.).

15

20

EJEMPLO 6^a

(3-Amino-6-bromopiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de (3-aminopiracinoil)-guanidina.

25

Se prepara guanidina seca (0,04 mol.) disolviendo sodio puro (0,92 g. (0,04 mol.) en metanol anhidro (20 ml.), y añadiendo luego clorhidrato de guanidina (3,84 g. 0,04 mol.); el cloruro sódico formado se retira por filtración en atmósfera de nitrógeno anhidro, y a

281789



5 continuación se elimina el metanol del filtrado por destilación en vacío. Se añade 3-aminopiracinoato de metilo (3,06 g. 0,02 mol.) a la guanidina remanente, y la mezcla se calienta en un baño de vapor durante tres a cinco minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción, triturarla con agua y purificarla como se describe en el ejemplo 5º, fase A, se obtienen 1,6 g. (44%) de (3-aminopiracinoil)-guanidina, p.fus. 200-202°C. (desc.).

10 Fase B. Preparación de (3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina.

15 Se broman 1,6 g. (0,0089 mol.) de (3-aminopiracinoil)-guanidina, por el método descrito en el ejemplo 5º., fase B, para obtener (3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina pura, p.fus. 234-234,5°C. (desc.).

EJEMPLO 7º

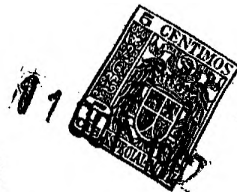
Clorhidrato de (3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina.

20 Se suspende (3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina (500 mg., 0,0019 mol.) en agua (20 ml.), y se añaden unas gotas de ácido clorhídrico 6n. Después se calienta la suspensión a 50°C., agitando para disolver; la solución se filtra, y el filtrado se trata con más ácido clorhídrico 6n (1 ml.) y se enfría a 5°C. Se separa clorhidrato de (3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina en forma de agujas amarillas, p.fus. 265°C. (desc.), con un peso de 500 mg.

25 Análisis:

Calculado para $C_6H_8BrClN_6O$: C, 24,38; H, 2,73; Br, 27,03; Cl, 12,00.

281789



Hallado:

C, 24,01; H, 3,13; Br, 26,73;
Cl, 11,67.

EJEMPLO 82

(3-Amino-yodo piracinoil)-guanidina.

5

Fase A. Preparación de 3-amino-6-yodo piracinoato de metilo.

10

Se suspende 3-aminopiracinoato de metilo (30,6 g. 0,2 mol.) en 500 cc. de agua. Se añade acetato mercurico, y la mezcla se agita y se calienta en baño de vapor, mientras se agrega rápidamente una solución de 50,8 g. (0,2 mol.) de yodo en 250 cc. de dioxano caliente. La mezcla de reacción se agita y se calienta por espacio de 40 minutos, y luego se enfría y se vierte en 600 cc. de solución al 115% de yoduro potásico en agua. El producto sólido que precipita se recoge y recristaliza en 150 cc. de ácido acético, para obtener 13,5 g. de 3-amino-6-yodopiracinoato de metilo, p.fus. 199-201,5°C. Una pequeña muestra recristalizada para análisis fundía a 200-202°C.

15

20

Análisis:

Calculado para $C_6H_6IN_3O_2$: C, 25,82; H, 2,17; N, 15,06;
I, 45,48.

Hallado:

C, 26,18; H, 2,14; N, 14,81;
I, 44,89.

25

Fase B. Preparación de (3-amino-6-yodopiracinoil)-guanidina.

Se añade clorhidrato de guanidina (5,0 g. 0,052 mol.) a una solución de 1,0 g. (0,044 mol.) de sodio en 20 cc. de metanol. Este último se elimina por destilación en vacío, y se añaden 2,8 g. (0,01 mol.) de 3-amino-

281789



6-yodopiracinoato de metilo. La mezcla espesa se agita treinta minutos a temperatura ambiente, y entretanto se concentra a consistencia de pasta compacta. Se añade agua de hielo, y el producto insoluble se recoge y se disuelve en una mezcla de 20 cc. de ácido clorhídrico al 5% y 60 cc. de agua. La solución se filtra, se trata con 5 cc. de ácido clorhídrico concentrado, y se enfría para precipitar el clorhidrato del producto. Esta sal se recoge y se disuelve en 60 cc. de agua caliente, se filtra y se alcaliniza con solución de hidróxido sódico al 5%; así se separa (3-amino-6-yodopiracinoil)-guanidina pura, p.fus. 226-227°C. (desc.).

Análisis:

Calculado para $C_6H_7IN_6O$: C, 23,54; H, 2,31; N, 27,46.

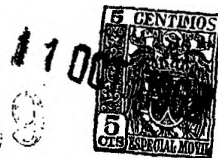
Hallado: C, 23,68; H, 2,27; N, 27,19.

EJEMPLO 92

(3-amino-6-trifluorometilpiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de 3-amino-6-trifluorometilpiracinamida.

Una mezcla de 1,1,1-trifluoro-3,3-dibromopropanona (97,83 g. 0,363 mol.), acetato sódico trihidratado (98,60 g. 0,725 mol.) y agua (305 ml.) se calienta a 100°C., agitando, durante 20 minutos. Después de mantener la temperatura a 100°C. otros cinco minutos, se enfría bruscamente la solución a 0°C. en un baño de hielo. Esta solución se añade a otra de diclorhidrato de aminomalonamidamina (68,51 g. 0,363 mol.) en agua (720 ml.) a 0°C., en un recipiente con atmósfera de nitrógeno. Se ajusta inmediatamente el pH de la mezcla a 8-9 añadiendo unos 140 ml.



de hidróxido amónico concentrado. Durante los 30 minutos que siguen, mientras se agita a 5-10°C., se añade más hidróxido amónico concentrado, para mantener un pH 8-9. La mezcla se retira del baño de enfriamiento, y se agita 20 horas a temperatura ordinaria, manteniendo una atmósfera de nitrógeno. El sólido amarillo resultante se extrae con acetonitrilo hirviendo para retirar un material insoluble, y los extractos nitrilacéticos se concentran hasta sequedad a presión reducida. Después de recrystalizar dos veces en ácido acético, se obtienen 20 g. (27%) de 3-amino-6-trifluorometil-piracina-
5
10

Análisis:

Calculado para $C_6H_5F_3N_4O$: C, 34,96; H, 2,44; F, 27,65; N, 27,18.
15

Hallado: C, 35,39; H, 2,71; F, 27,53; N, 27,19.

Fase B. Preparación de ácido 3-amino-6-trifluorometilpiracinoico.

Se mezclan 3-amino-6-trifluorometilpiracina-
20 finamente molida (18,55 g. 0,09 mol.) e hidróxido sódico acuoso al 5% (740 ml.), y se calientan con agitación en un baño de vapor durante diez minutos. La solución amarilla resultante se enfría en un baño de hielo y se acidifica al papel de rojo Congo añadiendo ácido clorhídrico 6n. Después de lavar bien con agua y de desecar, se
25 obtienen 17,78 g. (95%) de ácido 3-amino-6-trifluorometilpiracinoico en forma de sólido amarillo, p.fus. 185-186°C. (desc.).

30 Este sólido se puede recrystalizar en tolueno.

281789 1 OCT 1971 6 CENTIMOS

Análisis:

Calculado para $C_6H_4F_3N_3O_2$: C, 34,79; H, 1,95; N, 20,29.

Hallado: C, 35,10; H, 1,95; N, 20,23.

5

Fase C. Preparación de 3-amino-6-trifluorometilpiracinoato de metilo.

10

A una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso seco (495 g.) en metanol anhidro (1650 ml.) se añade ácido 3-amino-trifluorometilpiracinoico finamente molido (16,57 g. 0,08 mol.), y la solución amarilla resultante se agita a temperatura ordinaria durante 19 horas. La solución reaccionante se concentra hasta sequedad a presión reducida, y el residuo se trata con agua (150 ml.), alcalinizándolo mientras se enfría por adición de un exceso de solución saturada de bicarbonato sódico. Después de lavar bien con agua y de desecar, se obtienen 17,12 g. (97%) de 3-amino-6-trifluorometilpiracinoato de metilo en forma de sólido amarillo, p.fus. 194,5-196°C. Una recrystalización en metanol da el producto en agujas amarillas, p.fus. 195,5-196,5°C.

15

20

Análisis:

Calculado para $C_7H_6F_3N_3O_2$: C, 38,02; H, 2,73; F, 25,77; N, 19,00.

Hallado: C, 38,30; H, 2,64; F, 25,84; N, 18,91.

25

Fase D. Preparación de (3-amino-6-trifluorometilpiracinoil)-guanidina.

30

A una solución de sodio (0,24 g. 0,0105 mol.) en metanol anhidro (50 ml.) se añade clorhidrato de guanidina (1,05 g. 0,011 mol.) finamente molido. La mezcla se agita diez minutos para completar la reacción, y se agre-



5 ga 3-amino-6-trifluorometilpiracinoato de metilo (2,21 g.
0,01 mol.). Se agita la mezcla reaccionante treinta mi-
nutos a temperatura ordinaria, y luego se calienta 15
minutos a reflujo. La solución resultante se concentra
hasta consistencia siruposa a presión reducida; el resi-
duo se suspende en agua, se filtra, y el sólido se lava
con agua. La base libre sólida se suspende en agua
(15 ml.), se ajusta el pH a 3,0 añadiendo ácido clorhí-
drico 6n, y la mezcla se filtra para eliminar un poco
10 de material insoluble. El filtrado se trata con ácido
clorhídrico concentrado (2 ml.), y después de enfriar en
un baño de hielo, se recoge por filtración el clorhidra-
to sólido separado. Este se disuelve en agua caliente
(20 ml.), y la base libre se precipita añadiendo a la
15 solución que sobrenada hidróxido sódico al 5% suficien-
te para ajustar el pH a 10,0. Después de lavar bien con
agua y de secar, se obtiene 0,65 g. (26%) de (3-amino-6-
trifluorometilpiracinoil)-guanidina en forma de sólido
amarillo débil, p.fus. 222-223°C. (desc.).

20

Análisis:

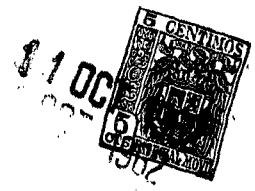
Calculado para $C_7H_7F_3N_6O$: C, 33,88; H, 2,84; F, 22,97;
N, 33,87.

Hallado: C, 34,20; H, 3,07; F, 22,73;
N, 33,43.

25

Los nuevos compuestos obtenidos según este inven-
to pueden formularse en cualquiera de las formas de apli-
cación peroral o parentérica adecuadas para tratar afec-
ciones resultantes de una eliminación anormal de electró-
litos de un organismo animal. Se comprenderá que las do-
sis de cada combinación puede variar dentro de amplios
30

81789



márgenes, según la potencia relativa de la combinación elegida, el peso y la edad del paciente, y la dolencia de que se trate. Por eso, es posible confeccionar tabletas, píldoras y similares, que contengan, por ejemplo, 25, 50, 100, 150, 200, 250 o más o menos miligramos de principio activo para el ajuste sintomático de las dosis a cada enfermo. Como cada uno de los compuestos de este invento puede incorporarse a una formulación similar a las descritas en los siguientes ejemplos o a cualquiera otra de las adecuadas para administración peroral o parentérica que pueden prepararse por métodos muy conocidos, sólo se dan aquí algunos ejemplos para ilustrar la confección de fórmulas representativas.

EJEMPLO 10

15 Comprimido con 150 mg. de principio activo.

(3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina	150 mg.
Fosfato dicálcico	100 mg.
Etilcelulosa (solución al 5% en etanol)	5 mg.
Granulado sin mezclar	255 mg.

20 Agregar: Almidón de maíz	14 mg.
Estearato de magnesio	1 mg.
	270 mg.

Instrucciones:

25 Se mezclan la (3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina y el fosfato dicálcico, y se reduce a polvo núm. 60. Se granula con Ethocel en alcohol, y se pasa el granulado por un tamiz núm. 10; luego se seca a 43°C. durante 12-18 horas, y se tritura en seco al núm. 20. Incorporados los suplementos, se comprime en tabletas de 270 mg. cada una.

281789



EJEMPLO 11

Cápsula cargada en seco con 150 mg. de principio activo.

5	(3-Amino-6-bromopiracionoil)-guanidina	150 mg.
	Lactosa	173 mg.
	Estearato de magnesio	<u>2 mg.</u>
	Mezcla de polvos	325 mg.

10 Se mezclan la (3-amino-6-bromopiracionoil)-guanidina, la lactosa y el estearato de magnesio, y se reducen a polvo núm. 60. Se distribuye en cápsulas núm. 2, a razón de 325 mg. por unidad.

EJEMPLO 12

Comprimido con 150 mg. de principio activo.

15	(3-Amino-6-cloropiracionoil)-guanidina	150 mg.
	Fosfato dicálcico	100 mg.
	Etilcelulosa (solución al 5% en etanol)	<u>5 mg.</u>
		255 mg.
	Agregar: Almidón de maíz	14 mg.
	Estearato de magnesio	<u>1 mg.</u>
		270 mg.

20 Instrucciones:

25 Se mezclan la (3-amino-6-cloropiracionoil)-guanidina y el fosfato dicálcico, y se reducen a polvo núm. 60. Se granula con Ethocel en alcohol, y se pasa el granulado húmedo por un tamiz núm. 10. Se seca el granulado a 43°C. durante 12-18 horas, y se tritura al núm. 20. Se incorporan los suplementos, y se comprime todo en tabletas de 270 mg. cada una.

EJEMPLO 13

Cápsula cargada en seco con 150 mg. de principio activo.

281789

7100



Estearato de magnesio	2 mg.
(3-Amino-6-cloropiracinoil)-guanidina	150 mg.
Lactosa	<u>173 mg.</u>
Mezcla de polvos	325 mg.

5 Se mezclan la (3-amino-6-cloropiracinoil)-guanidina, la lactosa y el estearato de magnesio, y se reducen a polvo núm. 60, para cargar 325 mg. en cada cápsula núm. 2.

EJEMPLO 14

10 Forma combinada para cápsula llena en seco.

(3-Amino-6-cloropiracinoil)-guanidina	150 mg.
Clorhidrótiacida	50 mg.
Estearato de magnesio	2 mg.
Lactosa	<u>123 mg.</u>

15 Mezcla de polvos 325 mg.

Mezclar todos los ingredientes, reducir la mezcla a polvo núm. 60, y cargar 325 mg. en cada cápsula núm. 2.

EJEMPLO 15

20 Forma combinada para cápsula llena en seco.

(3-Amino-6-cloropiracinoil)-guanidina	150 mg.
1,1-dióxido de 4'-metil-6-cloro-7-sulfamilo- lospiro-1,2,4-benzotiadiazin-3(4H), 1'-ciclohexano	5 mg.
Estearato de magnesio	2 mg.
Lactosa	<u>168 mg.</u>

25 Mezcla de polvos 325 mg.

Mezclar todos los ingredientes, reducir la mezcla a polvo núm. 60, y cargar 325 mg. en cada cápsula núm. 2.

30



281789

EJEMPLO 16

Forma combinada para cápsula llena en seco.

5	(3-Amino-6-cloropiracinoil)-guanidina	150 mg.
	Triclorometiltiacida	5 mg.
	Estearato de magnesio	2 mg.
	Lactosa	<u>168 mg.</u>
	Mezcla de polvos	325 mg.

Mezclar todos los ingredientes, reducir la mezcla a polvo núm. 60, y cargar 325 mg. en cada cápsula núm. 2.

10

EJEMPLO 17

Forma combinada para cápsula llena en seco.

15	(3-Amino-6-cloropiracinoil)-guanidina	150 mg.
	1,1-Dióxido de 3-ciclopentilmetil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina	0, 5 mg.
	Estearato de magnesio	2 mg.
	Lactosa	<u>172, 5 mg.</u>
	Mezcla de polvos	325 mg.

20 Mezclar todos los ingredientes, reducir la mezcla a polvo núm. 60, y cargar 325 mg. en cada cápsula núm. 2.

EJEMPLO 18

Forma combinada para cápsula llena en seco.

25	Clorhidrato de (3-amino-6-cloropiracinoil)-guanidina	175, 5 mg.
	Acido 4-(2-metilenbutiril)-2,3-diclorofenoxiacético	100 mg.
	Estearato de magnesio	2 mg.
	Lactosa	<u>73, 5 mg.</u>
	Mezcla de polvos	351 mg.

30 Mezclar todos los ingredientes, reducir la mezcla a polvo núm. 60, y cargar 351 mg. en cada cápsula núm. 2.



EJEMPLO 19

Forma combinada para cápsula llena en seco.

5	(3-Amino-6-cloropiracinoil)-guanidina	150 mg.
	Acetazolamida	250 mg.
	Estearato de magnesio	<u>2 mg.</u>
	Mezcla de polvos	402 mg.

Mezclar todos los ingredientes, reducir la mezcla a polvo núm. 60, y cargar 402 mg. en cada cápsula núm. 0.

EJEMPLO 20

10 Forma combinada para cápsula llena en seco.

15	(3-Amino-6-cloropiracinoil)-guanidina	150 mg.
	Cloromerodrina	18,3 mg.
	Estearato de magnesio	2 mg.
	Lactosa	<u>154,7 mg.</u>
	Mezcla de polvos	325 mg.

Mezclar todos los ingredientes, reducir la mezcla a polvo núm. 60, y cargar 325 mg. en cada cápsula núm. 2.

EJEMPLO 21

Forma combinada para cápsula llena en seco.

20	(3-Amino-6-cloropiracinoil)-guanidina	150 mg.
	Diclorofenamida	100 mg.
	Lactosa	73 mg.
	Estearato de magnesio	<u>2 mg.</u>
	Mezcla de polvos	325 mg.

25 Mezclar todos los ingredientes, reducir la mezcla a polvo núm. 60, y cargar 325 mg. en cada cápsula núm. 2.

EJEMPLO 22

Forma combinada para cápsula llena en seco.



(3-Amino-6-cloropiracinoil)-guanidina	150 mg.
Clórotalidona	100 mg.
Lactosa	73 mg.
Estearato de magnesio	2 mg.
	<hr/>

5 Mezcla de polvos 325 mg.

Mezclar todos los ingredientes, reducir la mezcla a polvo núm. 60, y cargar 325 mg. en cada cápsula núm. 2.

EJEMPLO 23

10 Forma combinada para cápsula llena en seco.

(3-Amino-6-cloropiracinoil)-guanidina	150 mg.
Estearato de magnesio	2 mg.
Cloracinilo	300 mg.
	<hr/>

Mezcla de polvos 452 mg.

15 Mezclar todos los ingredientes, reducir la mezcla a polvo núm. 60, y cargar 452 mg. en cada cápsula núm. 0.

EJEMPLO 24

Forma combinada para cápsula llena en seco.

Clorhidrato de (3-amino-6-cloropiracinoil)-guanidina	175,5 mg.
Estearato de magnesio	2 mg.
Lactosa	147,5 mg.
	<hr/>

Mezcla de polvos 325 mg.

25 Mezclar todos los ingredientes, reducir la mezcla a polvo núm. 60, y cargar 325 mg. en cada cápsula núm. 2.

Las anteriores fórmulas pueden emplearse para preparar comprimidos de los otros compuestos nuevos descritos.

30

281789



También se ha ideado combinar dos o más de dichos compuestos en una sola formulación, o combinar uno o varios de ellos con otros diuréticos o hipotensores conocidos, o esteroides, u otros agentes terapéuticos que interesen, en una formulación conjunta.

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

10 1.- Procedimiento de obtención de compuestos de guanidina, según el cual se halogena un éster levialquílico de ácido 3-aminopiracinoico, y el producto así halogenado en el núcleo se hace reaccionar con guanidina para obtener la (3-aminopiracinoil)-guanidina halogenada en el núcleo.

15 2.- Procedimiento de obtención de compuestos de guanidina, según el cual se hace reaccionar un éster levialquílico de un ácido halo-3-aminopiracinoico con guanidina para obtener la (halo-3-aminopiracinoil)-guanidina.

20 3.- Procedimiento de obtención de compuestos de guanidina, según el cual se hace reaccionar un éster levialquílico de ácido 3-aminopiracinoico con guanidina para formar (3-aminopiracinoil)-guanidina, que luego se halogena para producir la (3-aminopiracinoil)-guanidina halogenada en el núcleo.

25 4.- Procedimiento de obtención de compuestos de guanidina, según el cual, a una (3-aminopiracinoil)-guanidina halogenada en el núcleo, obtenida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, se le añade una sal



5

de la misma, que sea atóxica y farmacéuticamente admisible, para formar un compuesto administrable a los animales a dosis comprendidas entre unos 25 y 250 mg. diarios, expresadas como equivalente de la base, con el fin de variar las condiciones de excreción de electrolitos del organismo del animal.

10

5.- Procedimiento de obtención de compuestos de guanidina, según el cual, a una (3-aminopiracinoil)-guanidina halogenada en el núcleo, obtenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, se le añade una sal de la misma, que sea atóxica y farmacéuticamente admisible, para formar un compuesto administrable a los animales a dosis comprendidas entre unos 25 a 250 mg. diarios, expresadas como equivalente de la base, con el fin de reducir la cantidad de iones de potasio eliminados en exceso por el organismo del animal a consecuencia de la administración de productos que notoriamente aumentan esta excreción.

15

20

6.- Procedimiento de obtención de compuestos de guanidina, según el cual, a la (3-amino-6-bromopiracinoil)-guanidina, obtenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, se le añade una sal de la misma, que sea atóxica y farmacéuticamente admisible, para formar un compuesto administrable a los animales a dosis comprendidas entre unos 25 y 250 mg. diarios, expresadas como equivalente de la base, con el fin de reducir la cantidad de iones de potasio eliminados en exceso por el organismo del animal a consecuencia de la administración de productos que notoriamente aumentan esta secreción.

25

30



7.- Procedimiento de obtención de compuestos de guanidina, según el cual, a la (3-amino-6-cloropiracinoil)-guanidina, obtenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, se le añade una sal de la misma, que sea atóxica y farmacéuticamente admisible, para formar un compuesto administrable a los animales a dosis comprendidas entre unos 25 y 250 mg. diarios, expresadas como equivalente de la base, con el fin de reducir la cantidad de iones de potasio eliminados en exceso por el organismo del animal a consecuencia de la administración de productos que notoriamente aumentan esta secreción.

8.- Procedimiento de obtención de compuestos de guanidina, según el cual, a la (3-amino-6-yodopiracinoil)-guanidina, obtenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, se le añade una sal de la misma, que sea atóxica y farmacéuticamente admisible, para formar un compuesto administrable a los animales a dosis comprendidas entre unos 25 y 250 mg. diarios, expresadas como equivalente de la base, con el fin de reducir la cantidad de iones de potasio eliminados en exceso por el organismo del animal a consecuencia de la administración de productos que notoriamente aumentan esta secreción.

9.- Procedimiento de obtención de compuestos de guanidina, según el cual, a la (3-amino-6-trifluorometilpiracinoil)-guanidina, obtenida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, se le añade una sal de la misma, que sea atóxica y farmacéuticamente admisible, para formar un compuesto administrable a los animales a dosis comprendidas entre unos 25 y 250 mg. diarios, expresadas como equivalente de la base, con el fin de reducir la cantidad

281789

9105



de iones de potasio eliminados en exceso por el organismo del animal a consecuencia de la administración de productos que notoriamente aumentan esta secreción.

5 10.- Procedimiento de obtención de compuestos de guanidina.

Esta memoria consta de veintinueve páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 11 OCT. 1962

P. A.

JOSE M. ...