

no/

Caso: 9088

EXPEDIENTE N^o. 299.358

23 A



299358

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 - domici-
liada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento para producir compuestos de guanidina
sustituídos "

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

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

Este invento se refiere a un método nuevo para pre-
parar nuevas (3-amino-5-sustituido-piracinoil)-guanidinas.

Los compuestos obtenidos según este invento se pue-



299358

den representar por la fórmula de estructura representada por la fórmula 1 de las adjuntas hojas de fórmulas, y por sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente el clorhidrato. En esta fórmula R es: 1) hidroxilo; 2) amino, con preferencia de fórmula $-N \begin{matrix} R'' \\ R' \end{matrix}$, donde R' y R'' pueden ser radicales iguales o distintos, y designan respectivamente: a) hidrógeno; b) amino o mono- o dilevialquilamino (mejor formando un grupo hidracino en el carbono 5); c) levialcoxilo; d) levialquilo de cadena recta o ramificada, o cíclico (anillos de tres o seis miembros), no sustituido, o con uno o más sustitutos, como hidroxilo, flúor, un cicloalquilo con tres a seis carbonos en la estructura cicloalquímica, un arilo, especialmente fenilo simple o sustituido, como levialquilfenilo, alcoxifenilo, como metoxi- o etoxifenilo, y similares; o un sustituto heterocíclico, especialmente furilo, piridilo y $(CH_2)_nN-$, donde n es 4, 5 o 6, o un amino no sustituido o mono- o dilevialquilamino; y cuando R' y R'' designan cada uno un levialquilo, estos grupos se pueden enlazar para que formen una estructura cíclica con el átomo de nitrógeno ligado, en particular un anillo de cinco a ocho miembros, que constituyan ventajosamente con el átomo de nitrógeno un radical 1-piperidínilo, piperidino, hexahidro-1-azocinilo, octahidro-1-azocinilo o similares; e) arilo, con preferencia fenilo simple o sustituido, mejor con levialquilo (metilo, etilo, propilo, isopropilo) y similares; f) amidino simple o sustituido, especialmente un N,N-dilevialquilamidino, como N,N-dimetilamidino; 3) levialquilo de cadena recta o ramificada, o cíclico, como ciclopropilo, ciclohexilo u otro cicloalquilo, que puede estar sustituido, p.ej., con grupos levialquilo; 4) levialcoxilo, con la fracción alquílica de cadena recta o ramificada, o cíclica, del tipo pre-

299358

23 A



citado; o 5) arilo mononuclear, o 6) arilo mononuclear-levialquilo, con esta fracción no sustituida o provista de sustitutos elegidos entre levialquilo y levialcoxilo; R^2 representa hidrógeno o levialquilo; R^3 designa: 1) hidrógeno; 2) levialquilo saturado o no, sustituido o no, en el primer caso, mejor con grupos a) hidroxilo; b) arilo mono- o dinuclear, como fenilo o naftilo, no sustituidos o con uno o varios sustitutos, especialmente elegidos entre halógeno, levialquilo, levialcoxilo o cualquier combinación de ellos; c) mono- o dilevialquilamino, donde los grupos alquilo se pueden unir para formar una heteroestructura con el nitrógeno amínico enlazado, a fin de constituir un grupo azacicloalquilo; d) heterocíclico, especialmente el grupo piridilo; e) halógeno; 3) arilo simple o sustituido, mejor con halógeno o levialquilo; 4) heterocíclico, con preferencia un radical piridilo; 5) alquilidenamino, y 6) acilo; R^4 representa: 1) hidrógeno; 2) levialquilo saturado o no, y sustituido o no, según queda indicado para R^3 ; o R^3 , R^4 pueden ser grupos levialquilos enlazados directamente entre sí o por medio de un heteroátomo, en particular oxígeno o nitrógeno, para producir una estructura cíclica de cinco a ocho miembros, a fin de formar con el átomo de nitrógeno ligado un radical 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperacínilo, especialmente 4-levialquil-1-piperacínilo o merfolino, y similares; y cuando R^2 , R^3 (o R^4) representan cada uno un levialquilo, pueden estar ligados entre sí para formar una estructura cíclica con los nitrógenos enlazados, particularmente para formar un radical 2-(2-imidazolínilo).

En esta memoria, y en las reivindicaciones, el tér-



299358

mino "amino", referido al situado en la posición 3, comprende grupos amino no sustituidos y mono- o bisustituidos, ventajosamente con levialquilo y levialcanoilo, o con sustitutos enlazados formando una estructura heterocíclica con el nitrógeno amínico ligado a ellos.

Los compuestos según este invento son útiles porque poseen propiedades diuréticas y natriuréticas. Como agentes diuréticos, se pueden emplear en el tratamiento de edemas, hipertensión y otras dolencias que notoriamente responden a esta medicación.

En algunos casos, puede convenir la obtención de una sal de estos compuestos, empleando para ello un ácido aceptable, y estas sales deben considerarse incluidas en este invento y en el alcance de las reivindicaciones.

Los productos según este invento se pueden administrar a personas o animales en forma de píldoras, tabletas, cápsulas, elixires, preparaciones inyectables y similares, y pueden comprender uno o varios de los compuestos del invento como único ingrediente activo esencial de la formulación farmacéutica; o, como ya se ha indicado, los nuevos compuestos se pueden combinar en tales fórmulas con otros diuréticos, y aun con otros agentes terapéuticos.

Los compuestos según este invento se administran ventajosamente a dosis de unos 5 mg. a 1 g. al día, o algo mayores o menores, según el parecer del médico, con preferencia en fracciones, dos a cuatro veces diarias.

Un procedimiento generalmente útil para preparar los nuevos compuestos según este invento se puede representar por las Fórmulas 2 de las hojas de fórmulas.

299358

23 APR



La síntesis del método A comprende la reacción de un éster de ácido piracinoico del tipo ilustrado por el compuesto I con una guanidina del tipo del compuesto II. El éster metílico se expone sólo con fines de ilustración, pues el éster puede ser el de ciertos otros alcoholes, especialmente levialifáticos. Se observará que este radical alcoxil(éter) no aparece en el producto final buscado.

Esta síntesis del método A se efectúa con preferencia en condiciones anhidras, con un disolvente como metanol, etanol, isopropanol u otros, o sin disolvente; a temperatura ambiente, o calentando durante un minuto a dos horas o más en baño de vapor. El producto buscado suele recuperarse de la mezcla reaccionante enfriada triturando con agua. Con preferencia, se purifica convirtiendo el producto en una sal, que puede recristalizarse, o bien se regenera la base por adición de un álcali acuoso.

Las sales ácidas de (3-amino-5-sustituto-piracinoil)-guanidina se pueden preparar por cualquier método adecuado conocido. Son sales particularmente útiles los halohidratos, como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, y el sulfato, el fosfato y otras inorgánicas, así como las de ácidos orgánicos, como acetato, maleato, tartratos y similares.

Preparación del compuesto I.

El éster de ácido 3-amino-5-sustituto-piracinoico (I) empleado como material de partida en el método A se prepara por hidrogenólisis catalítica de un éster de ácido 3-amino-5-sustituto-6-cloropiracinoico (IV), para eliminar el cloro situado en la posición 6, o por esterificación del ácido 3-amino-5-sustituto-piracinoico (V).

299358

23 AB



El átomo de cloro se retira fácilmente del éster (IV) por hidrogenólisis, empleando como catalizador radio sobre carbón vegetal, en presencia de una base, mejor óxido de magnesio.

5 La esterificación del ácido V se efectúa del modo usual, p.ej., mediante reacción del ácido piracinoico con un levialcanol, en presencia de un ácido inorgánico (clorhídrico, sulfúrico o similar). En este procedimiento se pueden emplear metanol, etanol, propanol, butanol y otros levialcanoles.

Preparación del compuesto IV.

15 El éster de ácido 3-amino-5-sustituto-6-cloropiracinoico (IV) se puede obtener por uno o varios de los métodos expuestos a continuación, uno de los cuales es a veces más útil que otro para producir un compuesto determinado. Como en los ejemplos se mencionan los detalles referentes a las condiciones reales de reacción, se expone el esquema de cada uno de los procedimientos preferidos sin comentarlo.

20 Método I. Eliminación del halógeno en 5.

Véase Fórmulas 3. En estas fórmulas X puede ser levialquilo (alquilo ligero) o similar.

Método II. Eliminación de un radical 5-metilsulfínilo.

Véase Fórmulas 4.

25 Preparación del compuesto V.

El ácido 3-amino-5-sustituto-piracinoico (V) se



299358

prepara ventajosamente por el método expuesto a continuación, sin comentario igualmente, por constar los detalles de la reacción en los ejemplos.

Método III. Con una lumbicina:

Véase Fórmulas 5.

Los siguientes ejemplos ilustran los métodos utilizables para preparar los productos según este invento; pero debe entenderse que no limitan éste a las condiciones particulares de procedimiento empleados, ni a los compuestos concretamente citados.

EJEMPLO 18.

Clorhidrato de (3-amino-5-hidroxipiracinoil)-guanidina

Fase A. Preparación de 3-amino-5,6-dicloropiracinoato de metilo.

Se suspende 3-aminopiracinoato de metilo (765 g., 5 moles) en 5 litros de benceno seco. Mientras se agita en condiciones anhidras, se añade en 30 minutos cloruro de sulfurilo (1,99 lit., 3318 g., 24,58 moles), y se continúa agitando durante una hora. Entretanto, la temperatura sube hasta unos 50°C., y luego comienza a bajar. La mezcla se calienta con cuidado a reflujo (60°C.), se mantiene así cinco horas, y se agita luego durante la noche a temperatura ambiente. El exceso de cloruro de sulfurilo se elimina por destilación a presión atmosférica (la destilación se detiene cuando el vapor alcanza 78°C.). La mezcla roja oscura se enfría a 6°C. Los cristales se separan por filtración, se arrastran con porciones de 100 ml. de benceno frío (8°C.), se lavan con 300 ml. de éter de petróleo, y se secan en vacío a temperatura ordinaria. Esto da 888 g.

23 APR



290358

(80%) de 3-amino-5,6-dicloropiracinoato de metilo, en forma de cristales rojos, p.fus. 228-230°C. El producto crudo se disuelve en 56 lit. de acetonitrilo hirviendo, y se pasa por una columna calentada (70-80°C.) de carbón vegetal descolorante (444 g.). La columna se lava con 25 lit. de acetonitrilo caliente, y los eluatos reunidos se concentran en vacío hasta unos 6 lit. y se enfrían a 5°C. Los cristales formados se filtran, se lavan tres veces con acetonitrilo frío, se secan al aire hasta peso constante, y dan 724 g. (82% recuperado, 66% en total) de 3-amino-5,6-dicloropiracinoato de metilo, en forma de cristales amarillos, p.fus. 230-234°C. Después de nuevas recristalizaciones en acetonitrilo, el producto funde a 233-234°C.

Análisis para $C_6H_5Cl_2N_3O_2$:

Calculado: C, 52,46; H, 2,27; N, 18,93; Cl, 31,94.

Hallado: C, 52,83; H, 2,35; N, 19,12; Cl, 31,94.

Fase B. Preparación de 3-amino-5-metilmercapto-6-cloropiracinoato de metilo.

Una solución de metilmercaptán (10 g., 0,18 mol.) en hidróxido sódico acuoso al 20% (17 ml.) y metanol (100 ml.) se añade durante diez minutos a una mezcla hirviendo de 3-amino-5,6-dicloropiracinoato de metilo (17,7 g., 0,08 mol.) y metanol (1 litro). La mezcla se tiene otros 15 minutos a reflujo, se enfría, y el sólido se recoge y se recristaliza en metanol, para obtener 12 g. de 3-amino-5-metilmercapto-6-cloropiracinoato de metilo, p.fus. 212-216°C. Tras nueva recristalización en metanol, el producto funde a 214-216°C.



Análisis para $C_7H_8ClN_3O_2S$:

Calculado: C, 35,98; H, 3,45; N, 17,98.

Hallado: C, 36,24; H, 3,33; N, 17,91.

5 Fase C. Preparación de 3-amino-5-metilsulfinil-6-cloropiracinoato de metilo.

Una mezcla de 3-amino-5-metilmercapto-6-cloropiracinoato de metilo (23,4 g., 0,1 mol.), solución acuosa de peróxido sódico al 30% (35 ml.) y ácido acético (300 ml.), se agita 18 horas a temperatura ambiente. El producto sólido recogido pesa 18,5 g., p.fus. 235-239°C. (desc.), y es satisfactorio para síntesis. Una pequeña muestra, recristalizada en una mezcla de metanol, acetato de etilo y dimetilformamida, funde a 237,5-240,5°C. (descomposición).

15 Análisis para $C_7H_8ClN_3O_2S$:

Calculado: C, 35,67; H, 3,23; N, 16,83.

Hallado: C, 33,79; H, 3,15; N, 16,72.

Fase D. Preparación de 3-amino-5-hidroxi-6-cloropiracinoato de metilo.

20 Una mezcla de 3-amino-5-metilsulfinil-6-cloropiracinoato de metilo (7,5 g., 0,03 mol.), ácido acético (75 ml.) y agua (12 ml.) se calienta tres horas en baño de vapor. El producto cristaliza gradualmente en la solución, diáfana al principio. Recogido y recristalizado en metanol y dimetilformamida, da 3,7 g. (61%) de 3-amino-5-hidroxi-6-cloropiracinoato de metilo, que se descompone a unos 245°C.

25 Análisis para $C_6H_6ClN_3O_2$:

Calculado: C, 35,39; H, 2,98; N, 20,69.

Hallado: C, 35,69; H, 2,83; N, 20,57.



Fase E. Preparación de 3-amino-5-hidroxi-6-cloropiracinato de metilo.

Una mezcla de 3-amino-5-hidroxi-6-cloropiracinato de metilo (0,07 mol.), catalizador de paladio al 5% en carbón vegetal (9 g.), óxido de magnesio (4,0 g., 0,1 mol.) y metanol (250 ml.), se agita 18 horas con hidrógeno a temperatura ambiente y presión inicial de hidrógeno de 30 psi. El descenso de presión indica que se ha absorbido 0,07 mol. del gas. La mezcla se filtra, y los sólidos se extractan con una solución hirviente de 2-propanol (500 ml.) y agua (250 ml.). El filtrado metanólico y la solución del extracto se reúnen y se concentran hasta un volumen de 100 ml. El 3-amino-5-hidroxi-6-cloropiracinato de metilo obtenido se descompone entre 220 a 260°C.

Análisis para $C_6H_7N_3O_3$:

Calculado: C, 42,60; H, 4,17; N, 24,85.

Hallado: C, 42,79; H, 4,29; N, 24,88.

Fase F. Preparación de clorhidrato de (3-amino-5-hidroxi-6-cloropiracinoil)-guanidina.

Se añade clorhidrato de guanidina (5,0 g., 0,052 mol.) a una solución de sodio (1,0 g., 0,043 at.g.) en 30 ml. de 2-propanol. Se agrega 3-amino-5-hidroxi-6-cloropiracinato de metilo (1,7 g., 0,01 mol.), y se calienta la mezcla tres horas en baño de vapor; a continuación se vierte en una solución de 10 ml. de ácido clorhídrico concentrado en 50 ml. de agua. La solución resultante se mezcla con 20 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La sal que precipita, recristalizada en agua, da 0,8 g. (34%) de clorhidrato de (3-amino-5-hidroxi-6-cloropiracinoil)-guanidina, que se descom-

299358

23 AB



pone por encima de 310°C.

Análisis para $C_6H_8N_6O_2 \cdot HCl$:

Calculado: C, 30,98; H, 3,90; N, 36,13.

Hallado: C, 31,07; H, 3,87; N, 35,93.

5

EJEMPLO 2º.

Clorhidrato de (3,5-diaminopiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de 3,5-diamino-6-cloropiracinoato de metilo.

10 En un matraz de tres bocas y 2 litros de capacidad, provisto de agitador mecánico, termómetro y tubo de admisión de gas, se pone sulfóxido de dimetilo seco (1 litro). Se añade 3-amino-5,6-dicloropiracinoato de metilo (100 g., 0,45 mol.) procedente del ejemplo 1º, fase A, y la mezcla se agita y se calienta a 65°C. en baño de vapor, hasta di-

15 solución. Se introduce en la solución una corriente de gas amoníaco seco, agitando continuamente, durante un lapso de 45 minutos, y se mantiene la temperatura a 65-70°C. La solución se enfría a unos 10°C., sin cesar de agitar, y se introduce gas amoníaco durante 1-1/4 horas más. La mezcla

20 reaccionante amarilla se vierte, agitando, en agua fría (2 litros), y el sólido amarillo claro separado se retira por filtración, se lava bien con agua, se seca en un desecador de vacío, y da 82,5 g. (91%) de 3,5-diamino-6-cloropiracinoato de metilo, p.fus. 210-212°C. La recristalización en acetonitrilo da material que funde a 212-213°C.

25

Análisis para $C_6H_7ClN_4O_2$:

Calculado: C, 35,57; H, 3,48; N, 27,65.

Hallado: C, 35,80; H, 3,38; N, 28,01.

Fase B. Preparación de 3,5-diaminopiracinoato de metilo.



220358

Una mezcla de 3,5-diamino-6-cloropiracinato de metilo (14,2 g., 0,07 mol.), catalizador de paladio al 5% en carbón vegetal (9 g.), óxido de magnesio (4,0 g., 0,1 mol.) y metanol (250 ml.), se agita 18 horas con hidrógeno a temperatura ambiente y presión inicial de hidrógeno de 30 psi. La caída de presión indica una absorción de 0,07 mol. de hidrógeno. La mezcla se filtra, y los sólidos se extraen con una solución hirviente de 500 ml. de 2-propanol y 250 ml. de agua. El filtrado en metanol y la solución del extracto se reúnen y concentran hasta un volumen de 100 ml. El 3,5-diaminopiracinato de metilo que precipita pesa 10,0 (85%), p.fus. 247-250°C. (desc.). Una segunda recristalización aumenta el p.fus. a 252-254°C. (desc.).

5

10

15

Análisis para $C_6H_8N_4O_2$:

Calculado: C, 42,85; H, 4,80; N, 33,32.

Hallado: C, 43,15; H, 4,76; N, 33,11.

Fase C. Preparación de clorhidrato de (3,5-diaminopiracinoil)-guanidina.

20

Reemplazando el 3-amino-5-hidroxipiracinato de metilo empleado en la fase F del ejemplo 10 por una cantidad equimolecular de 3,5-diaminopiracinato de metilo, y siguiendo en sustancia la técnica allí descrita, pero continuando 15 minutos el calentamiento en baño de vapor, se obtiene un 8% de clorhidrato de (3,5-diaminopiracinoil)-guanidina, p.fus. 286-288°C. (dec.), después de cristalizar en agua.

25

Análisis para $C_6H_9N_7O.HCl$:

Calculado: C, 31,11; H, 4,36; N, 42,33.

Hallado: C, 31,64; H, 4,42; N, 42,22.

30



299358

EJEMPLO 3º.

(3-Amino-5-dimetilaminopiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de 3-amino-5-dimetilamino-6-cloropiracinoato de metilo.

5 En un matraz de tres bocas y 5 litros de capacidad, provisto de agitador mecánico y condensador de reflujo protegido con un tubo de desecación, se pone 3-amino-5,6-dicloropiracinoato de metilo (178 g., 0,8 mol.), procedente del ejemplo 1º, fase A, y 2-propanol (1,1 litros).

10 Mientras se agita, la suspensión se trata con dimetilamina (200 g., 4,44 mol.) en 2-propanol (2 litros), y se calienta luego la mezcla una hora a reflajo. La solución se enfría en un baño de hielo, y el producto cristalino separado se retira por filtración y se seca; esto

15 da 177,2 g. (97%) de 3-amino-5-dimetilamino-6-cloropiracinoato de metilo, p.fus. 145-146,5°C. La recristalización en metanol da material que funde a 145,5-146,5°C.

Análisis para $C_8H_{11}ClN_4O_2$:

Calculado: C, 41,66; H, 4,81; N, 24,29.

20 Hallado: C, 41,73; H, 4,52; N, 24,24.

Fase B. Preparación de 3-amino-5-dimetilamino-piracinoato de metilo.

25 Este compuesto se prepara en lo esencial por el mismo método descrito en el ejemplo 1º, fase B, pero sustituyendo el 3-amino-5-hidroxi-6-cloropiracinoato de metilo por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-dimetilamino-6-cloropiracinoato de metilo. El producto funde a 242,5-243,5°C.



299358

23

Análisis para $C_8H_{12}N_4O_2$:

Calculado: C, 48,97; H, 6,17; N, 28,56.

Hallado: C, 49,05; H, 5,91; N, 28,62.

Fase C. Preparación de 3-amino-5-dimetilaminopiracinoil-guanidina.

Se añade clorhidrato de guanidina (5,8 g., 0,06 mol.) a una solución de sodio (1,1 g., 0,05 at.g.) en metanol (30 ml.). La mezcla se concentra en vacío hasta consistencia siruposa; se añade 3-amino-5-dimetilaminopiracinoato de metilo (2,1 g., 0,012 mol.), y la mezcla reaccionante se calienta veinte minutos en baño de vapor. Se agrega agua de hielo, y luego 15 ml. de ácido clorhídrico al 5%. La solución se filtra, se trata con 2 ml. de ácido clorhídrico concentrado, y se enfría, para obtener un precipitado del clorhidrato del producto. La sal se disuelve en agua, y la solución se alcaliniza para precipitar el producto básico, que se recristaliza en alcohol isopropílico acuoso, y da 1,2 g. de 3-amino-5-dimetilamino-guanidina, p.fus. 224-225°C.

Análisis para $C_8H_{15}N_7O$:

Calculado: C, 43,04; H, 5,87; N, 43,93.

Hallado: C, 43,18; H, 5,73; N, 43,63.

EJEMPLO 4º.

Clorhidrato de (3-amino-5-metoxipiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de 3-amino-5-metoxi-6-cloropiracinoato de metilo.

Se disuelve 3-amino-5,6-dicloropiracinoato de metilo (1,1 g., 0,005 mol.) del ejemplo 1º, fase A, en 200 ml. de metanol anhidro hirviendo, y se trata con una solu-



295358

ción de metóxido sódico preparada con sodio metálico (115 mg., 0,005 at.g.) en metanol anhidro (20 ml.). El producto se separa al enfriar se filtra, se enjuaga con agua y metanol, se seca, y da 1,0 g. (92%) de 3-amino-5-metoxi-6-cloropiracinoato de metilo, que, recristalizado en acetonitrilo, funde a 255-257°C.

Análisis para $C_7H_8ClN_3O_3$:

Calculado: C, 38,63; H, 3,71; N, 19,31.

Hallado: C, 39,00; H, 3,82; N, 18,76.

10 Fase B. Preparación de 3-amino-5-metoxipiracinoato de metilo.

Este compuesto se prepara en lo esencial por el mismo método descrito en el ejemplo 1º, fase E, pero reemplazando el 3-amino-5-hidroxi-6-cloropiracinoato de metilo allí utilizado por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-metoxi-cloropiracinoato de metilo. El producto funde a 205,5-207,5°C.

Análisis para $C_7H_9N_3O_3$:

Calculado: C, 45,90; H, 4,95; N, 22,94.

Hallado: C, 45,32; H, 4,78; N, 22,79.

20 Fase C. Preparación de clorhidrato de (3-amino-5-metoxipiracinoil)-guanidina.

25 Reemplazando el 3-amino-5-hidroxipiracinoato de metilo empleado en la fase E del ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-metoxipiracinoato de metilo, y siguiendo en lo esencial el procedimiento allí descrito, salvo continuar durante 30 minutos el calentamiento en baño de vapor, se obtiene 52% de clorhidrato de (3-amino-5-metoxipiracinoil)-guanidina, p.fus. 229-230°C.



295358

después de cristalizar en agua.

Análisis para $C_7H_{10}N_2O_2 \cdot HCl$:

Calculado: C, 34,08; H, 4,49; N, 34,08.

Hallado: C, 34,09; H, 4,71; N, 33,80.

5

EJEMPLO 5º.

Clorhidrato de (3-amino-5-bencilaminopiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de 3-amino-5-bencilamino-6-cloropiracinoato de metilo.

10

Una mezcla de 3-amino-5-bencilamino-5,6-dicloropiracinoato de metilo (8,9 g., 0,04 mol.) del ejemplo 1º, fase A, y bencilamina (20 ml.), se calienta 30 segundos en baño de vapor. El éster se disuelve, y el producto precipita y se recristaliza en metanol, para obtener 7,5 g. (64%) de 3-amino-5-bencilamino-6-cloropiracinoato de metilo, p.fus. 157-158°C.

15

Análisis para $C_{13}H_{13}ClN_4O_2$:

Calculado: C, 53,34; H, 4,48; N, 19,14.

Hallado: C, 53,46; H, 4,46; N, 19,22.

20

Fase B. Preparación de 3-amino-5-bencilaminopiracinoato de metilo.

Este compuesto se prepara en sustancia por el mismo método descrito en el ejemplo 1º, fase B, pero reemplazando el 3-amino-5-hidroxi-6-cloropiracinoato allí empleado por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-bencilamino-6-cloropiracinoato de metilo. El producto funde a 189,5-191,5°C.

25

Análisis para $C_{13}H_{14}N_4O_2$:

Calculado: C, 60,45; H, 5,46; N, 21,70.

Hallado: C, 60,61; H, 5,72; N, 21,62.

30

299358 23 APR 1954



Fase G. Preparación de clorhidrato de (3-amino-5-bencilaminopiracinoil)-guanidina.

Reemplazando el 3-amino-5-hidroxipiracinoato de metilo empleado en la fase F del ejemplo 1º por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-bencilaminopiracinoato de metilo, y siguiendo en sustancia el mismo procedimiento allí descrito, salvo prolongar 20 minutos el calentamiento en baño de vapor, se obtiene 56% de clorhidrato de (3-amino-5-bencilaminopiracinoil)-guanidina, p.fus. 231-233°C. (desc.), después de cristalizar en agua.

Análisis para $C_{13}H_{15}N_7O.HCl$:

Calculado: C, 48,52; H, 5,01; N, 30,47.

Hallado: C, 48,68; H, 5,04; N, 30,48.

EJEMPLO 6º.

(3-Amino-5-metilpiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de 3-amino-5-metilpiracinoato de metilo.

Una mezcla de ácido 3-amino-5-metilpiracinoico (30 g., 0,20 mol.) y una solución de cloruro de hidrógeno al 30% en metanol (650 ml.) se agita 42 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo sólido se agita con solución de bicarbonato sódico, y se recoge el producto insoluble; éste se recristaliza dos veces en agua, y da 15,4 g. de 3-amino-5-metilpiracinoato de metilo, p.fus. 165-167°C. Una nueva recristalización en agua hace subir el p.fus. a 165-167°C.

23 AB



Análisis para $C_7H_9N_3O_2$: 295358

Calculado: C, 50,29; H, 5,43; N, 25,14.

Hallado: C, 50,05; H, 5,35; N, 24,88.

Fase B. Preparación de (3-amino-5-metilpiracinoil)-guanidina.

Reemplazando el 3-amino-5-dimetilaminopiracinoato de metilo empleado en la fase C del ejemplo 3º por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-metilpiracinoato de metilo, y procediendo en sustancia como allí se describe, salvo prolongar 18 minutos en calentamiento en baño de vapor, se obtiene 13% de (3-amino-5-metilpiracinoil)-guanidina, p.fus. 210°C. (desc.), después de cristalizar en etanol.

Análisis para $C_7H_{10}N_6O$:

Calculado: C, 43,29; H, 5,19; N, 43,28.

Hallado: C, 43,70; H, 5,28; N, 43,50.

EJEMPLO 7º.

(3-Amino-5-ciclohexilpiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de 7-ciclohexil-lumacina.

Una suspensión de clorhidrato de 5,6-diaminouracilo (17,9 g., 0,1 mol.) en agua (250 ml.) se calienta a 60°C., y se añade hemihidrato de ciclohexilglicoxal (14,9 g., 0,1 mol.). La mezcla se agita y se calienta una hora en baño de vapor; luego se enfría, y el producto sólido se recoge, se disuelve en solución diluida caliente de hidróxido sódico, se filtra la solución, y el producto se precipita de nuevo acidificando con ácido clorhídrico. Se trata con una mezcla hirviente de agua (40 ml.) y ácido acético (90 ml.), y se separa por filtración una pequeña cantidad de material insoluble. El filtrado, después de



299358

enfriar, deposita 7,5 g. de 7-ciclohexil-lumacina, p.fus. 217-227°C. Una segunda recristalización en ácido acético acuoso eleva el p.fus. a 229-231°C.

Análisis para $C_{12}H_{14}N_4O_2$:

5 Calculado: C, 58,52; H, 5,73; N, 22,75.

 Hallado: C, 58,59; H, 5,52; N, 23,02.

Fase B. Preparación de ácido 3-amino-5-ciclohexilpiracinoico.

10 Una solución de 7-ciclohexil-lumacina (18,5 g., 0,075 mol.) e hidróxido sódico (9,0 g., 0,225 mol.) en agua (90 ml.) se calienta 17 horas a 165°C. en autoclave cerrada. El contenido de ésta se desaloja con agua (200 ml.) El material insoluble se separa por filtración, y el filtra-
15 do se acidifica con ácido clorhídrico, para precipitar 12,5 g. de producto crudo, p.fus. 172-176°C., que, recristaliza-
do en 2-propanol acuoso, da 8,0 g. de ácido 3-amino-5-ci-
clohexilpiracinoico, p.fus. 182,5-183,5°C.

Análisis para $C_{11}H_{15}N_3O_2$:

20 Calculado: C, 59,71; H, 6,83; N, 18,99.

 Hallado: C, 59,99; H, 6,56; N, 18,98.

Fase C. Preparación de 3-amino-5-ciclohexilpiracinato de metilo.

25 Este compuesto se prepara en sustancia por el método descrito en el ejemplo 6^a, fase A, pero empleando en vez del ácido 3-amino-6-metilpiracinoico una cantidad equi-
molecular de ácido 3-amino-5-ciclohexilpiracinoico. El
producto funde a 173-174,5°C.

Análisis para $C_{12}H_{17}N_3O_2$:

30 Calculado: C, 61,25; H, 7,28; N, 17,86.

 Hallado: C, 61,35; H, 7,39; N, 17,83.



299358

Fase D. Preparación de (3-amino-5-ciclohexilpiracinoil)-guanidina.

Reemplazando el 3-amino-5-dimetilpiracinoato de metilo empleado en la fase C del ejemplo 3^o por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-ciclohexilpiracinoato de metilo, y siguiendo en sustancia la técnica allí descrita, salvo prolongar 20 minutos el calentamiento en baño de vapor, se obtiene 71% de (3-amino-5-ciclohexilpiracinoil)-guanidina, p.fus. 221-222°C. (deso.), después de cristalizar disolviendo primero en ácido clorhídrico diluido y reprecipitar mediante adición de hidróxido sódico diluido.

Análisis para $C_{12}H_{18}N_6O$:

Calculado: C, 54,94; H, 6,92; N, 32,04.

Hallado: C, 55,04; H, 6,68; N, 31,54.

EJEMPLO 8^o.

(3-Amino-5-fenilpiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de 3-amino-5-fenilpiracinoato de metilo.

Este compuesto se prepara en sustancia del modo descrito en el ejemplo 6^o, fase A, pero sustituyendo el ácido 3-amino-6-metilpiracinoico allí empleado por una cantidad equimolecular de ácido 3-amino-5-fenilpiracinoico. El producto funde a 231-232°C.

Análisis para $C_{12}H_{11}N_3O_2$:

Calculado: N, 18,32.

Hallado: N, 18,27.

Fase B. Preparación de (3-amino-5-fenilpiracinoil)-guanidina.

Reemplazando el 3-amino-5-dimetilaminopiracinoato



299358

de metilo empleado en la fase C del ejemplo 3^o por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-fenilpiracinoato de metilo, y procediendo en sustancia como allí se describe, salvo prolongar 20 minutos el calentamiento en baño de vapor, se obtiene 51% de (3-amino-5-fenilpiracinoil)-guanidina, p.fus. 224-226°C. (descomposición), después de cristalizar en una mezcla de acetonitrilo y agua.

Análisis para $C_{12}H_{12}N_6O$:

Calculado: C, 56,24; H, 4,72; N, 32,80.

Hallado: C, 56,56; H, 5,01; N, 32,44.

EJEMPLO 92.

(3-Amino-5-isopropilaminopiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloropiracinoato de metilo.

Este producto se prepara procediendo en sustancia como se describe en el ejemplo 3^o, fase A, salvo prolongar 45 minutos el calentamiento en baño de vapor, y se obtiene 70% de producto, p.fus. 125,5-126,5°C., tras cristalización en 2-propanol.

Análisis para $C_9H_{13}ClN_4O_2$:

Calculado: C, 44,18; H, 5,36; N, 22,90.

Hallado: C, 43,82; H, 5,18; N, 22,62.

Fase B. Preparación de (3-amino-5-isopropilaminopiracinoil)-guanidina.

Reemplazando el piracinoato empleado en el ejemplo 3^o, fase B, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-isopropil-amino-6-cloropiracinoato de metilo, y siguiendo la misma técnica, con los otros agentes y reactivos mencionados en las fases B y C del ejemplo 3^o, se obtiene (3-

299358



amino-5-isopropilaminopiracinoil)-guanidina.

EJEMPLO 10.

3-amino-5-(ciclopropilmetil)-aminopiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de 3-amino-5-(ciclopropilmetil)-amino-6-cloropiracinoato de metilo.

Este producto se prepara en sustancia según se describe en el ejemplo 3º, fase A, salvo prolongar 20 minutos el calentamiento en baño de vapor. Se obtiene 78% de producto, p.fus. 132-133ºC., después de recrystalizar en 2-propanol.

Análisis para $C_{10}H_{13}ClN_4O_2$:

Calculado: C, 46,78; H, 5,10; N, 21,83.

Hallado: C, 46,93; H, 5,18; N, 21,92.

Fase B. Preparación de 3-amino-5-(ciclopropilmetil)-aminopiracinoil)-guanidina.

Reemplazando el piracinoato empleado en ejemplo 3º, fase B, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-(ciclopropilmetil)-amino-6-cloropiracinoato de metilo, y siguiendo la misma técnica, pero con los otros agentes y reactivos mencionados en las fases B y C del ejemplo 3º, se obtiene 3-amino-5-(ciclopropilmetil)-aminopiracinoil)-guanidina.

EJEMPLO 11.

(3-Amino-5-anilinpíracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de 3-amino-5-anilín-6-cloropiracinoato de metilo.

Este producto se prepara en sustancia por el procedimiento descrito en el ejemplo 3º, fase A, pero prolongando 24 horas el calentamiento en baño de vapor. Se obtiene 71% de producto, p.fus. 171,5-173ºC., tras recrystaliz-



205358

zación en 2-propanol.

Análisis para $C_{12}H_{11}ClN_4O_2$:

Calculado: C, 51,71; H, 3,98; N, 20,10.

Hallado: C, 51,33; H, 4,12; N, 20,30.

5

Fase B. Preparación de (3-amino-5-anilinpíracinoil)-guanidina.

Reemplazando el píracinato empleado en el ejemplo 3^o, fase B, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-anilín-6-cloropíracinato de metilo, y siguiendo la misma técnica, con los otros agentes y reactivos mencionados en las fases B y C del ejemplo 3^o, se obtiene (3-amino-5-anilinpíracinoil)-guanidina.

10

EJEMPLO 12.

(3-Amino-5-trifluorometilaminopíracinoil)-guanidina.

15

Fase A. Preparación de 3-amino-5-trifluorometilamino-6-cloropíracinato de metilo.

Este producto se prepara siguiendo en sustancia el procedimiento descrito en el ejemplo 3^o, fase A, pero prolongando 72 horas el calentamiento en tubo cerrado. Se obtiene 97% de producto, p.fus. 153-154°C., después de re-cristalizar en 2-propanol.

20

Análisis para $C_8H_8N_4ClF_3O_2$:

Calculado: C, 33,76; H, 2,83; N, 19,69.

Hallado: C, 34,10; H, 3,08; N, 19,57.

25

Fase B. Preparación de (3-amino-5-trifluorometilaminopíracinoil)-guanidina.

Reemplazando el píracinato empleado en el ejemplo 3^o, fase B, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-trifluorometilamino-6-cloropíracinato de metilo, y siguien-



29358

do la misma técnica, con los otros agentes y reactivos mencionados en las fases B y C del ejemplo 3^a, se obtiene (3-amino-5-trifluorometil-aminopiracinoil)-guanidina.

EJEMPLO 13.

5 3-Amino-5-(4-piperidilmetil)-aminopiracinoil-guanidina.

Fase A. Preparación de 3-amino-5-(4-piperidilmetil)-amino-6-cloropiracinoato de metilo.

Este producto se prepara en sustancia por el procedimiento descrito en el ejemplo 3^a, fase A, pero prolongando media hora el calentamiento en baño de vapor. Se obtiene 69% de producto, p.fus. 95-97°C., tras recristalización, disolviendo en ácido clorhídrico diluido y reprecipitando mediante adición de hidróxido sódico.

Análisis para $C_{12}H_{12}ClN_5O_2$:

Calculado: C, 49,07; H, 4,12; N, 23,85.

Hallado: C, 48,66; H, 5,03; N, 23,35.

Fase B. Preparación de 3-amino-5-(4-piperidilmetil)-aminopiracinoil-guanidina.

Reemplazando el piracinoato empleado en el ejemplo 3^a, fase B, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-(4-piperidilmetil)-amino-6-cloropiracinoato de metilo, y siguiendo la misma técnica, con los otros agentes y reactivos mencionados en las fases B y C del ejemplo 3^a, se obtiene 3-amino-5-(4-piperidilmetil)-aminopiracinoil-guanidina.

EJEMPLO 14.

(3-Amino-5-pirrolidinilpiracinoil)-guanidina.

Fase A. Preparación de 3-amino-5-pirrolidinil-6-cloropiracinoato de metilo.



299358

Este producto se prepara procediendo en sustancia como se describe en el ejemplo 3^o, fase A, salvo continuar media hora el calentamiento en baño de vapor. Se obtiene 95% de producto, p.fus. 168-171°C, tras recristalizar en 2-propanol.

Análisis para $C_{10}H_{13}GN_4O_2$:

Calculado: C, 46,78; H, 5,10; N, 21,83.

Hallado: C, 47,01; H, 4,95; N, 21,86.

Fase B. Preparación de (3-amino-5-pirrolidinilpiracinoil)-guanidina.

Reemplazando el piracinato empleado en el ejemplo 3^o, fase B, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-pirrolidinil-6-cloropiracinato de metilo, y siguiendo la misma técnica, con los otros agentes y reactivos mencionados en las fases B y C del ejemplo 3^o, se obtiene (3-amino-5-pirrolidinilpiracinoil)-guanidina.

EJEMPLO 15.

Clorhidrato de 1-(3,5-diaminopiracinoil)-3,3-dimetilguanidina.

Un matraz redondo de 300 ml. y una boca, provisto de condensador refrigerado con agua, tubo de desecación de cloruro cálcico y agitador magnético, se carga con metanol anhidro (200 ml.) y sodio metálico (2,3 g., 0,10 at. g.). Terminada la reacción, se trata la solución de sulfato de dimetilguanidina (15 g., 0,055 mol.), y se calienta una hora a reflujo. Luego se enfría, se filtra, para eliminar el sulfato sódico, y se reduce el filtrado, por destilación en vacío, a un volumen de 30 ml. Se añade 3,5-diaminopiracinato de metilo (0,05 mol.), del ejemplo 2^o,

299358

23 APR



fase C., y de clorhidrato de 1-(3,5-diaminopiracinoil)-3,3-dimetilguanidina.

EJEMPLO 16.

5 Clorhidrato de 1-(3,5-diaminopiracinoil)-3,3-tetrametilen-guanidina.

Reemplazando la guanidina empleada en el ejemplo 15 por una cantidad equimolecular de nitrato de 1-amidinpirrolidina, y siguiendo en sustancia la misma técnica allí descrita, se obtiene clorhidrato de 1-(3,5-diaminopiracinoil)-3,3-tetrametilenguanidina.

EJEMPLO 17.

10 Clorhidrato de 1-(3,5-diaminopiracinoil)-2,3-dimetil-guanidina.

Reemplazando la guanidina empleada en el ejemplo 15 por una cantidad equimolecular de yodhidrato de 1,2-dimetilguanidina, y siguiendo en sustancia la técnica allí descrita, se obtiene clorhidrato de 1-(3,5-diaminopiracinoil)-2,3-dimetilguanidina.

EJEMPLO 18.

15 Clorhidrato de 1-(3,5-diaminopiracinoil)-3-(2-hidroxi-etil)-guanidina.

Una solución de sulfato de 2-metil-2-seudotiuronio (13,9 g., 0,05 mol.) y etanolamina (9,2 g., 0,15 mol.) en agua (40 ml.) se calienta 20 minutos en baño de vapor. La solución se evapora hasta sequedad en vacío, y el residuo siruposo se agita con etanol, y da un producto cristalino. Después de recrystalizar en etanol acuoso, se obtienen 12,5 g. de sulfato de (2-hidroxi-etil)-guanidina, p.fus. 127,5-135,5°C. (higroscópico). Reemplazando la guanidina emplea-



da en el ejemplo 15 por una cantidad equimolecular de sulfato de (2-hidroxietyl)-guanidina, y siguiendo en sustancia la misma técnica allí expuesta, se obtiene clorhidrato de 1-(3,5-diaminopiracinoil)-3-(2-hidroxietyl)-guanidina.

EJEMPLO 19.

Clorhidrato de 1-(3,5-diaminopiracinoil)-3-fenilguanidina.

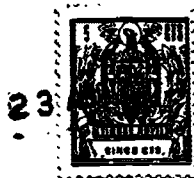
Reemplazando la guanidina empleada en el ejemplo 2º, fase C, por una cantidad equimolecular de fenilguanidina, y siguiendo en sustancia la técnica allí descrita, se obtiene clorhidrato de 1-(3,5-diaminopiracinoil)-3-fenilguanidina.

EJEMPLO 20.

1-(3,5-Diaminopiracinoil)-3-bencilguanidina.

Fase A. Preparación de clorhidrato de bencilguanidina.

Una mezcla de bencilamina (80,3 g., 0,75 mol.) y sulfato de 2-metil-2-seudotiuronio (69,5 g., 0,25 mol.) en agua (200 ml.), se deja reposar 18 horas a temperatura ambiente. Se desprende metilmercaptán, y se separa sulfato de bencilguanidina en forma de precipitado cristalino. La sal se recoge y seca, y da 78 g. (0,196 mol.) de producto, p.fus. 203-207°C. Se disuelve en 200 ml. de agua hirviente, y se añade una solución acuosa saturada de cloruro de bario dihidratado (48,8 g., 0,2 mol.). Se separa por filtración el sulfato de bario. El filtrado se evapora hasta sequedad en vacío, y el residuo, que forma cristales, se recristaliza en etanol acuoso y da 51,5 g. (55% del teórico, referido a la cantidad empleada de sulfato de 2-metil-2-seudotiuronio) de clorhidrato de bencilguanidina, p.fus. 175-



178°C.

299358

Análisis para $C_8H_{11}N_3.HCl$:

Calculado: N, 22,62.

Hallado: N, 22,45.

5 Fase B. Preparación de 1-(3,5-diaminopiracinoil)-3-bencilguanidina.

Se añade clorhidrato de bencilguanidina (9,3 g., 0,05 mol.) a una solución de sodio (1,0 g., 0,043 at.g.) en 30 ml. de alcohol isopropílico. La mezcla se concentra a la mitad del volumen inicial, por destilación en vacío. Se añade 3,5-diaminopiracinato de metilo del ejemplo 2^o, fase B (1,68 g., 0,01 mol.), y se calienta la mezcla reaccionante en baño de vapor. Luego se añaden unos 150 ml. de agua fría, y se separa 1-(3,5-diaminopiracinoil)-3-bencilguanidina.

EJEMPLO 21.

1-(3,5-Diaminopiracinoil)-3-(4-metoxibencil)-guanidina.

Fase A. Preparación de clorhidrato de (4-metoxibencil)-guanidina.

20 Reemplazando la bencilamina empleada en el ejemplo 20, fase A, por una cantidad equimolecular de 4-metoxibencilamina, y siguiendo en sustancia la técnica allí descrita, se obtiene 69% de clorhidrato de (4-metoxibencil)-guanidina, p.fus. 132-137°C.

25 Análisis para $C_9H_{13}N_3O.HCl$:

Calculado: N, 19,48.

Hallado: N, 19,20.

Fase B. Preparación de 1-(3,5-diaminopiracinoil)-3-(4-metoxibencil)-guanidina.

23 AB



299358

Reemplazando el clorhidrato de bencilguanidina empleado en la fase B del ejemplo 20 por una cantidad equimolecular de (4-metoxibencil)-amina, y siguiendo en sustancia la técnica allí descrita, se obtiene 1-(3,5-diaminopiracinoil)-3-(4-metoxibencil)-guanidina.

5

Los nuevos compuestos de este invento se pueden preparar en las formas corrientes de uso oral o parentérico, para tratamiento de afecciones derivadas de una excreción anormal de electrolitos en un organismo animal.

10

Se comprenderá que las dosis de cada compuesto varían ampliamente, según la potencia relativa del compuesto elegido, de la edad y el peso de cada paciente, y de la clase de enfermedad que haya de tratarse. Por ello, pueden prepararse tabletas, píldoras, cápsulas, etc., que contengan entre 5 y 500 mg. o más o menos de ingrediente activo, para el ajuste sintomático de las dosis al enfermo particular.

15

Como cada uno de los compuestos de este invento se puede incorporar a una forma de aplicación similar a las descritas en los siguientes ejemplos, adecuadas para administración peroral o parentérica, elaborables por métodos muy conocidos, sólo se ofrecen unos pocos ejemplos representativos.

20

EJEMPLO 22.

25

Cápsula cargada en seco, con 50 mg. de ingrediente activo.

Cada cápsula contiene:

30

Glorhidrato de (3,5-diaminopiracinoil)-guanidina	50 mg.
Lactosa	273 mg.
Estearato de magnesio	2 mg.
Mezcla de polvos	325 mg.



294358
 Se mezclan el clorhidrato de (3,5-diaminopiracinoil)-guanidina del ejemplo 2º, lactosa y estearato de magnesio, y se reducen a polvo mixto nº 60. Se carga en cápsulas nº 2, a razón de 325 gramos.

Las fórmulas de este tipo pueden servir para preparar comprimidos o cápsulas de otros compuestos nuevos del invento antes descritos.

También se ha pensado en combinar compuestos de este invento en formas farmacéuticas con otros diuréticos conocidos, como clorhidrotiazida, 6-clorospiro-2H-1,2,4-benzotiazida-3(4H)-1'-ciclohexan-7-sulfamido-1,1-dióxido de 4'-metilo, triclorometiazida, ciclopentiazida, acetazolamida, diclorofenamida, clorotalidona, cloromerodrina, cloracoinilo o espirolactona. A continuación se expone un ejemplo de tal combinación.

EJEMPLO 23.

Forma combinada de administración, en cápsula carga en seco.

Cada cápsula contiene:

1-(3,5-diaminopiracinoil)-3-bencilguanidina (del ejemplo 20)	50 mg.
Clorhidrotiazida	50 mg.
Estearato de magnesio	2 mg.
Lactosa	223 mg.

Mezcla de polvos 325 mg.

Se mezclan todos estos ingredientes, se reducen a polvo mixto nº 60, y se cargan 325 mg. en cada cápsula nº 2.

También se ha ideado combinar compuestos de este invento con remedios hipotensores, esteroides u otros agentes terapéuticos, en formas farmacéuticas apropiadas.

- 31 -

299358

23



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

Se reivindica como objeto de esta patente:

5 1ª.- Procedimiento para producir compuestos de guanidina sustituidos, en el que un éster levialquílico de ácido 3-amino-5-sustituido-piracínico se hace reaccionar con una guanidina para obtener una (3-amino-5-sustituido-piracínico)-guanidina, eligiéndose el grupo 5-sustituido entre hidroxilo, amino, levialquílico, arilo mononuclear y arilo mononuclear-levialquílico.

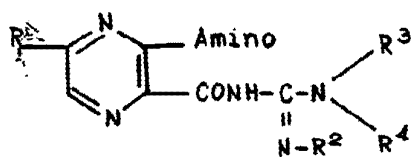
10 2ª.- Procedimiento para producir compuestos de guanidina sustituidos.

Esta memoria consta de treinta y una páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 23 de Abril de 1964.

P. A.





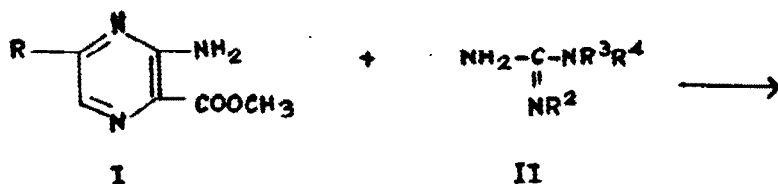
FORMULA 1

23

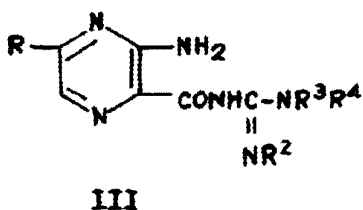
9088



Metodo A

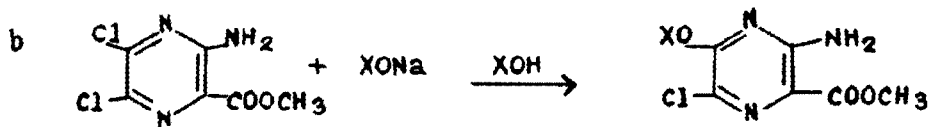


FORMULAS 2



299358

Metodo I

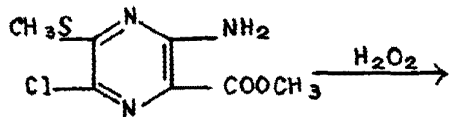


FORMULAS 3

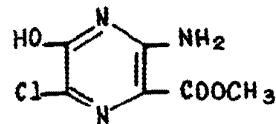
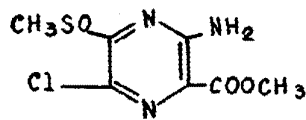
[Handwritten signature or scribble]



Metodo II



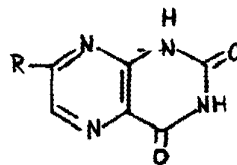
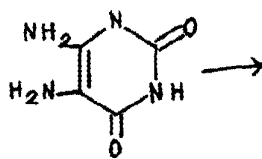
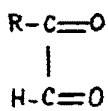
Ver metodo Ic



FORMULAS 4

299358

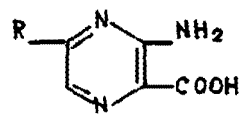
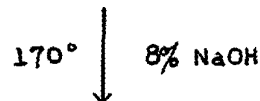
Metodo III



un 2-oxoaldehido

Diaminouracilo

Una timacina



P.M.

FORMULAS 5