

JE.



C. 9201.

317420

317420

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, domiciliada en 126, East Lincoln Avenue RAHWAY, New Jersey (EE.UU.)

por:

"Un procedimiento para la obtención de 3-amino-5-cloropirazinoatos".

- - - - -

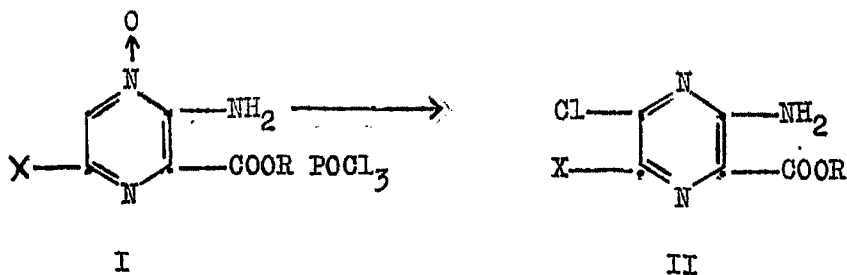
M e m o r i a d e s c r i p t i v a.

La presente invención se refiere a un nuevo método para preparar ésteres de ácido 3-amino-5-cloro-6-substituído-pirazinoico.

5 Se ha comprobado que se puede sintetizar 3-amino-5-cloro-6-X-pirazinoato de alquilo a partir de un 4-óxido de 3-amino-6-X-pirazinoato de alquilo por reacción con oxiclo-



ruro de fósforo. Se puede representar químicamente esta reacción en la siguiente manera.



5 donde R representa alquilo inferior; y X representa hidrógeno halógeno o radicales similares a halógeno, como son cloro, bromo o trifluorometilo, cicloalquilo inferior, ari-

10 Los productos representados por el Compuesto II son intermediarios útiles en la preparación de pirazinoilguanidinas, pirazinamidoguanidinas y pirazinoilbenzamidinas, que poseen propiedades diuréticas y natriuréticas que son útiles en el tratamiento de edemas, hipertensión y otras en -

15 fermedades que se sabe que responden a esta terapia.

Un ejemplo típico de un compuesto diurético útil de esta clase es (3-amino-5-dimetilamino-6-cloropiracinoil)-guanidina a la cual se prepara por reacción de 3-amino-5,6-

20 3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinoato de metilo. Se trata entonces este último compuesto con guanidina, de preferencia bajo condiciones anhidras, con o sin un solvente para formar la correspondiente (3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinoil)-guanidina.

25 La reacción del oxicloruro de fósforo con el 4-óxido



de pirazinoato de alquilo avanza más favorablemente a la presión atmosférica y a una temperatura comprendida dentro de la gama de 50 a 105°C. Convenientemente, la reacción tiene lugar usando un exceso de oxiclорuro de fósforo como  
5 solvente y a la temperatura de reflujo. La reacción avanza bastante rápidamente y por lo general queda completa en aproximadamente 1/2 a 3 hr.

No se requiere un solvente, aunque se puede utilizar solventes inertes tales como benceno, talueno, hexaño, octa-  
10 no, clorobenceno, tetracloruro de carbono, dimetilformamida, o similares. Por lo general se emplea el oxiclорuro de fósforo en un exceso con respecto a la cantidad teóricamente necesaria. Se ha comprobado que es particularmente eficaz una cantidad de aproximadamente 2 moles de oxiclорuro de fósforo por cada mol del éster de 4-óxido de ácido pirazinoico.  
15 Un exceso de oxiclорuro de fósforo puede actuar como solvente para la reacción.

Por lo general se puede recuperar el producto deseado enfriando la mezcla de reacción, con lo cual el producto  
20 sólido se separa. Se puede recuperar entonces el producto crudo por filtración, lavarlo, secarlo y, si fuera necesario, recristalizarlo a partir de un solvente apropiado.

Se puede preparar compuestos de 4-óxido de pirazinoato de alquilo (I) por reacción de un 3-aminopirazinoato de alquilo con ácido m-cloroperbenzoico, ventajosamente en presencia de un solvente tal como cloroformo y con calentamiento moderado.  
25

Los siguientes ejemplos ilustran métodos para poner en práctica la presente invención, aunque se comprenderá que se acompaña estos ejemplos a título solamente ilustrativo y  
30



no como limitación.

EJEMPLO I

3-amino-5,6-dicloropirazinoato de metilo.

Etapa A.- Preparación de 4-óxido de 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo.

5           A la temperatura ambiente se agita una suspensión de 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo (3,8 g. 0,02 mol) y ácido m-cloroperbenzoico (3,4 g. 0,02 mol) en cloroformo (50 ml), hasta que se obtiene disolución (15 min). Se somete entonces la mezcla a reflujo durante 1 hr. Se recupera por  
10           filtración el sólido que se separa por enfriamiento; el rendimiento es 3,0 g. (75 %). Después de cristalización a partir de metanol, el producto tiene p.f. = 200-202°C.

          Análisis: Calculado para  $C_6H_6N_3O_3Cl$ :

                  C, 35,40; H, 2,97; N, 20,64;

15           Hallado: C, 35,71; H, 3,14; N, 20,82.

Etapa B.- Preparación de 3-amino-5,6-dicloropirazinoato de metilo.

          Sobre baño de vapor se calienta una suspensión de 4-  
20           óxido de 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo (1,5 g. 0,0074 mol) en oxiclорuro de fósforo (50 mol) hasta que se obtiene una solución (30 min). Se enfría la mezcla de reacción y se separa el producto bajo la forma de un sólido cristalino. Se recupera el sólido por filtración, se le lava bien con benceno y se le seca. El rendimiento es 0,7 g. (42%), p.f. = 228-230°C (no sufre depresión el punto de fusión mixto  
25           con una muestra de 3-amino-5-,6- dicloropirazinoato de metilo preparado por cloración de 3-aminopirazinoato de metilo con cloruro de sulfurilo; p.f. = 228-230°C).



EJEMPLO II.

3-amino-5-cloro-6-bromopirazinoato de metilo.

Etapa A.- Preparación de 3-óxido de 3-amino-6-bromopirazinoato de metilo.

5 Durante 1 hr se somete a reflujo una solución de 3-amino-6-bromopirazinoato de metilo (4,6g. 0,02 mol) y ácido m-cloroperbenzoico (3,4 g. 0,02 mol) en cloroformo (75 ml), y luego se enfría. Se recupera por filtración el sólido que se separa, y se le recrystaliza a partir de etanol de manera de obtener 5,0 g (98 %) de 4-óxido de 3-amino-6-bromopirazinoato de metilo, p.f. = 200-202°C.

10 Etapa B.- Preparación de 3-amino-5-cloro-6-bromopirazinoato de metilo.

15 Se disuelve 4-óxido de 3-amino-6-bromopirazinoato de metilo (2,0 g. 0,008 mol) en dimetilformamida (20 ml), se agrega oxiclórico de fósforo (2,0 ml) y se agita vigorosamente la mezcla de reacción durante 30 min y se la vierte entonces en agua (100 ml). La solución clara deposita cristales rojizos después de un reposo de varias horas, a los cuales se recrystaliza a partir de acetonitrilo de manera de obtener 1,5 g. (71%) de 3-amino-5-cloro-6-bromopirazinoato de metilo, p.f. = 225-228°C.

20

EJEMPLO III

3-amino-5-cloro-6-ciclohexilpirazinoato de metilo.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, con la excepción de que en la Etapa A se substituye el 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo por una cantidad equimolecular de 3-amino-6-ciclohexilpirazinoato de metilo, se produce el 4-óxido de 3-amino-6-ciclohexilpirazinoato de metilo. Se convierte este último compuesto a 3-amino-5-cloro-6-ciclohexilpirazinoato de metilo siguiendo el procedimiento de la Etapa B.



EJEMPLO IV

3-amino-5-cloro-6-fenilpirazinoato de metilo.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, con la excepción de que en la Etapa A se substituye el 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo por una cantidad equimolecular de 3-amino-6-fenilpirazinoato de metilo, se produce el 4-óxido de 3-amino-6-fenilpirazinoato de metilo. Se convierte este último compuesto a 3-amino-5-cloro-6-fenilpirazinoato de metilo siguiendo el procedimiento de la Etapa B.

10

EJEMPLO V

3-amino-5-cloro-6-(p-clorofenil)pirazinoato de metilo.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, con la excepción de que en la Etapa A se substituye el 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo por una cantidad equimolecular de 3-amino-6-(p-clorofenil)pirazinoato de metilo, se produce el 4-óxido de 3-amino-6-(p-clorofenil)pirazinoato de metilo. Se convierte este último compuesto a 3-amino-5-cloro-6-(p-clorofenil)pirazinoato de metilo siguiendo el procedimiento de la Etapa B.

20

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente:

- 25 1) Procedimiento para la obtención de 3-amino-5-cloro-pirazinoatos, que comprende la reacción de oxiclорuro de fósforo con un 4-óxido de 3-amino-6-X-pirazinoato de alquilo, en que se elige X del grupo que consiste en hidrógeno, halógenos, cicloalquilo inferior y arilo mononuclear, produciéndose un 3-amino-5-cloro-6-X-pirazinoato de alquilo.
- 2) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación



1, en que la temperatura de reacción está comprendida dentro de la gama de aproximadamente 50 a 105°C.

3) Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en que está presente, como solvente, un exceso de oxiclórico de fósforo.

4) Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la reacción de oxiclórico de fósforo con un 4-óxido de 3-amino-6-cloropirazinoato de alquilo, produciéndose un 3-amino-5,6-dicloropirazinoato de alquilo.

5) Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la reacción de oxiclórico de fósforo con un 4-óxido de 3-amino-6-bromopirazinoato de alquilo, produciéndose un 3-amino-5-cloro-6-bromopirazinoato de alquilo.

6) Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la reacción de oxiclórico de fósforo con un 4-óxido de 3-amino-6-ciclohexilpirazinoato de alquilo, produciéndose un 3-amino-5-cloro-6-ciclohexilpirazinoato de alquilo.

7) Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la reacción de oxiclórico de fósforo con un 4-óxido de 3-amino-6-fenilpirazinoato de alquilo, produciéndose un 3-amino-5-cloro-6-fenilpirazinoato de alquilo.

8) Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la reacción de oxiclórico de fósforo con un 4-óxido de 3-amino-6-(p-clorofenil)pirazinoato de alquilo, produciéndose un 3-amino-5-cloro-6-(p-clorofenil)-pirazinoato de alquilo.

9) Un procedimiento para la obtención de 3-amino

317420



-5-cloro-pirazinoatos.

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

BARCELONA, 4 de Septiembre de 1965.

E. A.  
*[Handwritten signature]*