

341319



341319

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: M E R C K & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New
Jersey, EE. UU.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE 6-CLOROPIRAZINOILGUANIDINAS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-
dense No. 574.905 del 25 de Agosto de
1.966.

IG.

341319



1 .Este invento se refiere a un nuevo procedimiento
para la preparación de compuestos (3,5-diamino-6-halo-
pirazinoil)guanidina que poseen propiedades diuréticas
útiles, pero, lo que es más importante, aumentan selec-
5 tivamente la excreción de iones sodio y cloruro al mis-
mo tiempo que suprimen la excreción de potasio. Los
productos preparados por el nuevo procedimiento de es-
te invento son especialmente útiles en el tratamiento
o control del edema y otras anormalidades resultantes
10 de la retención de cantidades excesivas de sodio y/o
fluidos por el organismo animal.

 El nuevo procedimiento de este invento implica
la reacción de una 3,5-diamino-6-halopirazinoilcianami-
da o un 3-acil-derivado de la misma con amoniaco o una
15 amina para dar los productos deseados de (3,5-diamino-
6-halopirazinoil)guanidina. Este nuevo procedimiento
constituye un método sencillo y muy económico mediante
el cual puede producirse un importante grupo de pro-
ductos diuréticos y/o natriuréticos.

20 La reacción se lleva a cabo ventajosamente en un
medio cuyo pH se mantiene en el valor 7 por lo menos, pe-
ro de preferencia entre 7,5 y 8,5 aproximadamente y en
presencia de un disolvente como un alcanol inferior,
por ejemplo metanol, etanol, propanol, butanol, butanol
25 terciario y similares o en presencia de dimetilformami-

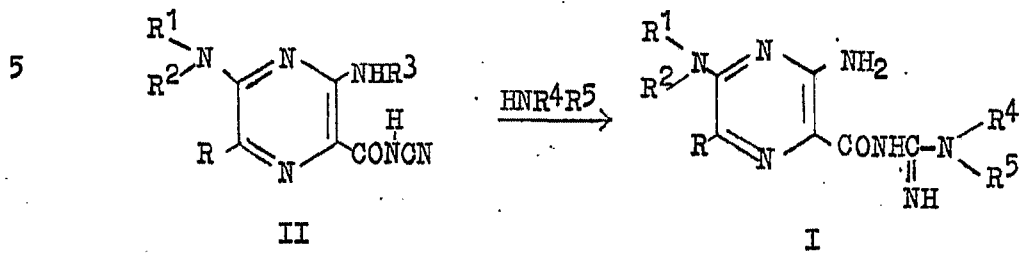


1 da o sulfóxido de dimetilo u otros disolventes inertes.
Aunque la reacción se produce a la temperatura ambiente,
si se desea puede emplearse una calefacción moderada
hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reao-
5 ción. El producto de reacción deseado generalmente se
separa en forma sólida de la mezcla de reacción y puede
recogerse y purificarse por cualquier método convencio-
nal. El amoniaco puede emplearse en cualquier forma,
por ejemplo en solución acuosa o en forma de gas y pue-
10 de emplearse un exceso de amoniaco o de la amina selec-
cionada para mantener la mezcla de reacción al pH ade-
cuado. Cuando se emplea hidróxido amónico, la concentra-
ción de iones amonio puede aumentarse mediante la adi-
ción de cloruro amónico. En general, una cantidad adecua-
15 da es de unos 3 moles de cloruro amónico, aunque puede
ser necesario ajustar esta cantidad hacia arriba o hacia
abajo para adaptarse a las necesidades de las condicio-
nes particulares de reacción.

Aunque en el nuevo método de este invento se pue-
20 de utilizar prácticamente cualquier 3,5-diamino-6-halopi-
razinoilcianamida o cualquier 3-acil-derivado de la mis-
ma para preparar el correspondiente producto de pirazinoil-
guanidina, el método es particularmente útil en la con-
versión de una 3-amino(o acilamino)-5-amino(o amino sus-
25 tituido)-6-halopirazinoilcianamida con amoniaco o una



1 amina para formar el correspondiente producto de pira-
 zinoilguanidina, cuya reacción es ilustrada por el si-
 guiente esquema de reacción:



10 donde R es halógeno, en particular cloro o bromo; R¹ y
 R² pueden ser grupos iguales o diferentes seleccionados
 entre hidrógeno, alquilo inferior, preferiblemente de 1
 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, propilo, iso-
 propilo, butilo, amilo o cualquiera de los grupos alqui-
 lo ramificados de 4 o 5 átomos de carbono, alquenilo in-
 15 ferior, preferiblemente de 3 a 5 átomos de carbono y en
 particular alilo, propargilo o 3-pentenilo y similares,
 o un grupo (cicloalquilalquilo) inferior, de preferencia
 de 4 a 8 átomos de carbono, como ciclopropilmetilo, ci-
 clopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ci-
 clopropiletilo y similares; R³ representa hidrógeno o
 20 un radical acilo de estructura XCO-, donde X es hidró-
 geno o un grupo alquilo inferior preferiblemente de 1 a
 5 átomos de carbono; R⁴ representa hidrógeno, un alqui-
 lo inferior, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono,
 25 como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo,



2

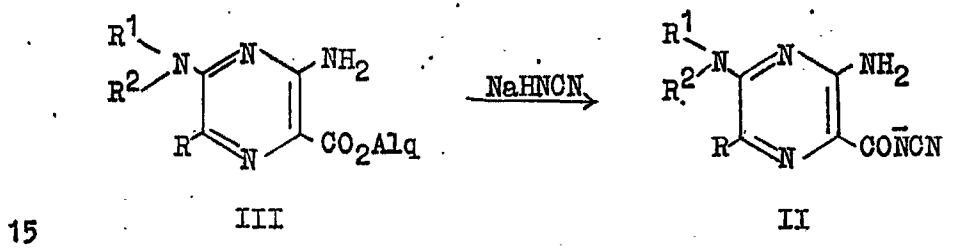
1 o cualquiera de los grupos alquilo ramificados de 4 o 5
átomos de carbono, o grupos alquilo inferior sustituidos
de 1 a 5 átomos de carbono y particularmente los que con
tienen hidroxilo o un sustituyente heterocíclico como pi
5 ridilo o un sustituyente fenílico, teniendo preferible-
mente el fenilalquilo inferior una porción alquílica de
1 a 2 átomos de carbono y estando la porción fenílica
sin sustituir o sustituida con uno o más átomos de haló-
geno (de preferencia cloro, bromo o flúor), alquilo infe-
10 rior (de 1 a 2 átomos de carbono) y alcoxilo inferior
(de 1 a 2 átomos de carbono); R⁵ es preferiblemente hi-
drógeno, alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, co-
mo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo o
cualquiera de los grupos alquilo ramificados de 4 o 5
15 átomos de carbono, fenilalquilo inferior donde la por-
ción alquílica tiene preferiblemente de 1 a 2 átomos de
carbono y donde la porción fenílica está no sustituida o
contiene uno o más sustituyentes seleccionados de prefe-
rencia entre halógeno (preferiblemente cloro, bromo o
20 flúor), alquilo inferior (preferiblemente de 1 a 2 áto-
mos de carbono) y alcoxilo inferior (de 1 a 2 átomos de
carbono); cuando R⁴ y R⁵ son ambos alquilo inferior, pue-
den estar enlazados entre sí para formar una estructura
cíclica con el átomo de nitrógeno al que están unidos,
25 formando con ello un grupo de estructura



donde x es preferiblemente un número entero de 4 a 7, dando así, por ejemplo, el grupo 1-pirrolidinilo.

5 Las 3,5-diamino-6-halopirazinoilcianamidas II utilizadas como material de partida en el nuevo procedimiento de este invento pueden prepararse por varios métodos.

10 Un método adecuado consiste en tratar un 3,5-diamino-6-halopirazinoato de alquilo con una cianamida de hidrógeno y metal alcalino.

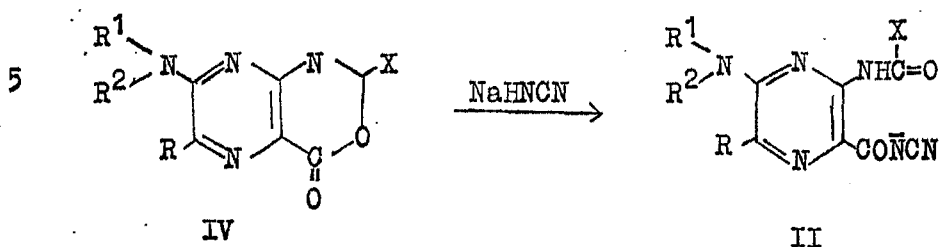


20 Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente, por ejemplo un alcohol inferior del tipo definido anteriormente o dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo y similares, a una temperatura comprendida entre la ambiente y la temperatura de reflujo. Debe entenderse que no es necesario separar y purificar la pirazinoilcianamida así obtenida sino que puede tratarse, in situ, con amoniaco o una amina para formar los productos de pirazinoilguanidina deseados.

25 Otro método de preparación de las pirazinoilciana



1 midas de partida utilizadas en el nuevo procedimiento
de este invento puede ser ilustrado de la forma siguien
te:

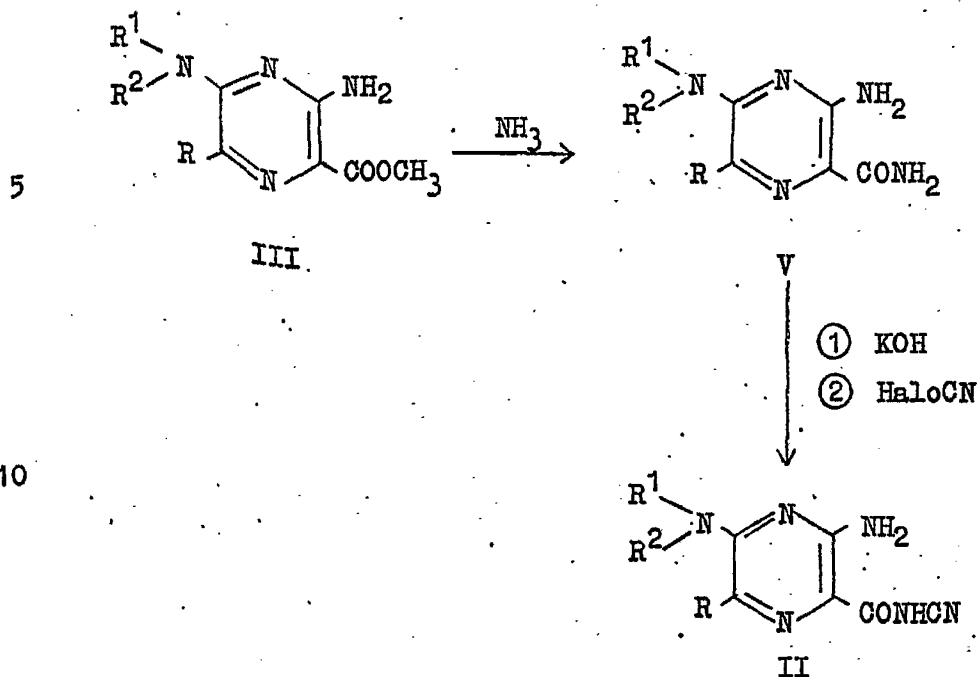


Este procedimiento implica la reacción de una
10 6-halo-7-amino-4H-pirazino[2,3-d][1,3]oxacin-4-ona con
una cianamida de hidrógeno y metal alcalino para dar
el producto 3-acilamino-5-amino-6-halopirazinoilciana-
mida. No es necesario separar este producto de la mez-
cla de reacción, sino que puede ser convertido in situ
15 mediante tratamiento con amoníaco para formar las pira-
zinoilguanidinas deseadas. La reacción de la pirazino-
oxacinona con la sal de metal alcalino de cianamida se
lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolven-
te, por ejemplo un alcohol inferior del tipo definido
20 anteriormente, dimetilformamida o sulfóxido de dimeti-
lo o un disolvente inerte similar, a la temperatura am-
biente o a temperaturas moderadamente elevadas hasta la
temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Otro método adecuado que puede emplearse en la
25 síntesis de las 3,5-diamino-6-halopirazinoilcianamidas



1 puede ser el ilustrado por las ecuaciones siguientes:



15 Los productos intermedios 3,5-diamino-6-halopirazinamidas (V) se preparan convenientemente mediante la reacción de un 3,5-diamino-6-halopirazinoato de alquilo (III) apropiado con amoníaco. La reacción puede llevarse a cabo utilizando amoníaco líquido a temperaturas ligeramente inferiores o superiores a la ambiente o bien puede disolverse el éster III en un disolvente inerte y hacer pasar amoníaco gaseoso bajo la superficie de la solución. La sal potásica de la amida se prepara después tratándolo con hidróxido potásico, de preferencia en isopropanol, aunque pueden emplearse otros alcoholes inferiores, como n-propanol y butanol y similares. El

20

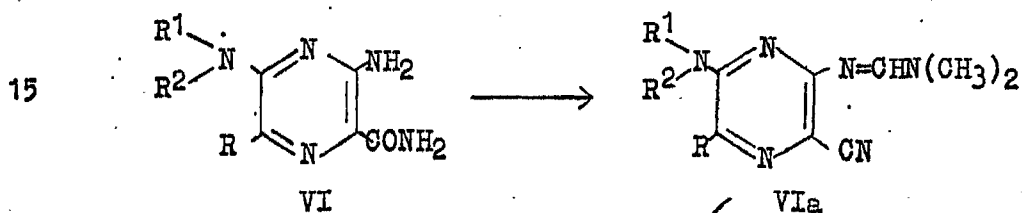
25



1 amidato potásico precipitado se trata a continuación
con un haluro de cianógeno, preferiblemente bromuro de
cianógeno, y después generalmente se calienta en baño
de vapor para acelerar la reacción, aunque puede trans
5 currir a la temperatura ambiente. La pirazinoilcianami
da (II) puede aislarse entonces filtrando y evaporando
el disolvente, pero normalmente la mezcla se trata di-
rectamente con amoniaco o una amina como se ha descrito
con anterioridad para producir la pirazinoilguanidina.

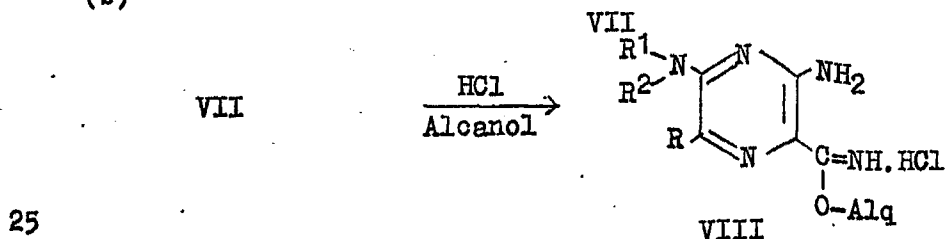
10 Todavía otro método que puede emplearse para pre
parar las pirazinoilcianamidas (II) es el ilustrado por
las siguientes reacciones:

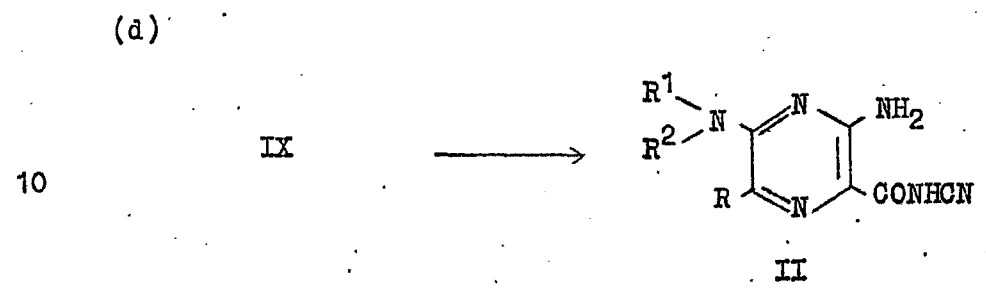
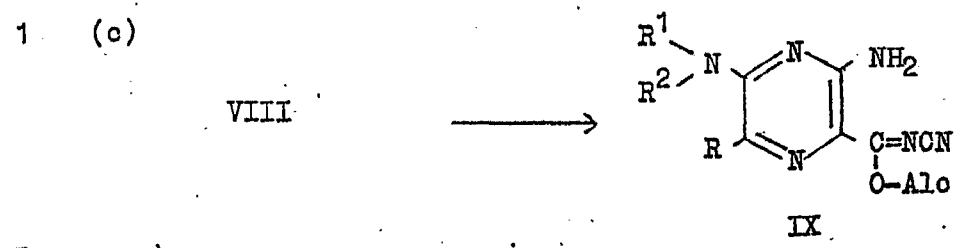
(a)



20

(b)





(a) Por tratamiento de la 3,5-diamino-6-halopirazinamida (VI) con cloruro de fosforilo o cloruro de tionilo en presencia de dimetilformamida, preferiblemente con aplicación de calor, se forman las correspondientes N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5-halo-6-amino-2-pirazinil)formamidas (VIa) que pueden ser hidrolizadas en presencia de un ácido fuerte orgánico o mineral (como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, metanosulfónico y similares) para formar el 3,5-diamino-6-halopirazinonitrilo (VII).

Es de observar que si R¹ y R² son ambos hidrógenos en la amida de partida VI, en el producto interme-



1 dio (VIa) el grupo amino en posición 5 será $N=CHN(CH_3)_2$
pero en el producto VII el grupo de la posición 5 es de
nuevo un grupo amino, puesto que la hidrólisis afectará
a ambos sustituyentes 3 y 5.

5 (b) Por reacción del pirazinonitrilo VII con un
alcanol inferior, preferiblemente de 1 a 3 átomos de
carbono, en condiciones anhidras y en presencia de clo-
ruro de hidrógeno o de bromuro de hidrógeno gaseosos,
se obtiene el 3,5-diamino-6-halopirazinimidato de alqui-
10 lo (VIII). El pirazinimidato cristaliza generalmente en
la mezcla de reacción y puede separarse de la misma por
métodos conocidos. De preferencia la reacción se lleva
a cabo en presencia de un disolvente, ventajosamente
éter absoluto, éter dibutílico normal y otros éteres an-
15 hidros o dioxano, dimetilformamida, sulfóxido de dimeti-
lo y similares y preferiblemente a temperaturas bajas,
por ejemplo a $0^\circ C$, aunque pueden emplearse temperaturas
de hasta $60^\circ C$. La reacción se deja transcurrir durante
un periodo comprendido entre 6 horas y varios días o
20 hasta que se ha obtenido una cantidad suficiente de ma-
terial cristalino. Si se desea, el pirazinimidato pue-
de emplearse directamente en la siguiente etapa (c) o
bien puede secarse en un desecador sobre cualquier agen-
te deshidratante capaz de absorber el cloruro de hidróge-
25 no o el bromuro de hidrógeno gaseosos y después utilizar



1 se en la reacción siguiente:

(c) y (d) Por tratamiento del producto interme-
dio VIII con una solución alcohólica anhidra de cianami-
da o, preferiblemente, de un haluro de cianógeno como
5 cloruro o bromuro, mientras se añade lentamente una ba-
se como alcóxido inferior de metal alcalino, de prefe-
rencia metóxido o etóxido de sodio o de potasio, se ob-
tiene N-ciano-3,5-diamino-6-halopirazinimidato de alqui-
lo (IX). De preferencia la reacción se lleva a cabo en
10 etanol, calentando, preferiblemente a reflujo, seguido
de evaporación del disolvente con lo que se obtiene un
residuo que es el producto IX. La hidrólisis del produc-
to intermedio IX con un ácido mineral diluido da una so-
lución de 3,5-diamino-6-cloropirazincilo-cianamida (II),
15 que se puede aislar o, aun mejor, utilizar directamente
en el nuevo procedimiento de este invento.

Aunque los siguientes ejemplos ilustran el proce-
dimiento de este invento, debe entenderse que los ejem-
plos no deben ser considerados como limitativos del in-
20 vento a los productos particulares preparados ni a las
condiciones de reacción particulares empleadas, sino
que deben considerarse simplemente como ilustrativos de
una realización particular del invento comprendida den-
tro de los límites de las condiciones de reacción y de
25 los productos descritos más arriba.



1 EJEMPLO 1

(3,5-Diamino-6-cloropirazinoil)guanidina

5 Se trata 1 mol de 6-cloro-3,5-diaminopirazinoato de metilo en 1 litro de etanol con 1 mol de cianamida de hidrógeno y sodio y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. A continuación se separa el disolvente por evaporación y el residuo se disuelve en 1 litro de solución acuosa concentrada de hidróxido amónico que contiene 3 moles de cloruro amónico.
10 co. Esta solución se calienta en baño de vapor durante 3 horas manteniendo el pH por encima de 8 con hidróxido amónico. Después se enfría la mezcla y el producto precipitado se recoge por filtración y se seca para dar (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)guanidina, p.f. 240,5-
15 241,5°C (desc.). El producto puede convertirse en su sal de hidrocioruro disolviéndolo en alcohol y precipitando mediante adición de ácido clorhídrico. El producto en forma de su sal de hidrocioruro funde a 293,5°C (desc.).

20

EJEMPLO 2

(3,5-Diamino-6-cloropirazinoil)guanidina

Etapas A: Preparación de 3,5-diamino-6-cloropirazinamida

Se añaden 0,1 moles de 3,5-diamino-6-cloropirazinoato de metilo sobre 200 ml de amoniaco líquido en un
25 autoclave de acero inoxidable y la mezcla de reacción

341319



1967

1 se calienta a 100°C durante 12 horas. Se expulsa el amoniac, se saca el producto del autoclave y se recristaliza en metanol para dar un rendimiento del 90 % de 3,5-diamino-6-cloropirazinamida, p.f. 218,5-220,5°C.

5 Etapa B: Preparación de 3,5-diamino-6-cloropirazinoilciana-
mida

Se disuelven 0,1 moles de 3,5-diamino-6-cloropirazinamida en 100 ml de isopropanol anhidro. Se añaden, con agitación, 0,1 moles de hidróxido potásico sólido. Una vez -
10 disuelto el hidróxido potásico se recoge la sal potásica - precipitada de la amida en condiciones anhidras y se suspende en 100 ml de dimetilformamida seca. Se añaden lentamente, con agitación, 0,1 moles de bromuro de cianógeno y la mezcla se calienta en baño de vapor durante 2 horas. La -
15 solución resultante de 3,5-diamino-6-cloropirazinoilciana mida se emplea directamente en la siguiente etapa.

Etapa C: Preparación de 3,5-diamino-6-cloropirazinoilguani-
dina

20 Sobre la solución de la Etapa B se añade 1 litro de solución concentrada de amoniac conteniendo 3 moles de cloruro amónico. Esta solución se calienta en un baño de vapor durante 3 horas, manteniendo el pH por encima de 8 mediante adiciones periódicas de solución de amoniac. Se enfría la mezcla y se recoge el producto precipi-
25 tado. Después de recristalizar en alcohol en la forma



1 descrita en el Ejemplo 1, se obtiene hidrocioruro de (3,5-
diamino-6-cloropirazinoil)guanidina, p.f. 293,5°C (desc.).

EJEMPLO 3

1-(3-Amino-5-isopropilamino-6-cloropirazinoil)-3,3-dimetil
guanidina

5

Etapa A: Preparación de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-
pirazinamida

Sustituyendo el 3,5-diamino-6-cloropirazinoato de -
metilo del Ejemplo 2, Etapa A, por una cantidad equimolecu
lar de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloropirazinoato de meti
lo y siguiendo prácticamente el mismo procedimiento des-
crito en el Ejemplo 2, Etapa A, se obtiene 3-amino-5-isopro
pilamino-6-cloropirazinamida, p.f. 140 - 141°C.

10

Etapa B: Preparación de N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5-cloro-6-
isopropilamino-2-pirazinil)formamidina

15

Sobre una suspensión agitada de 7,2 g (0,0315 mo-
les) de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloropirazinamida en
70 ml de dimetilformamida, se añaden de una sola vez 7,0
ml de cloruro de fosforilo. La temperatura asciende a
65°C y se mantiene en este valor durante 15 minutos me-
diante aplicación de calor. A continuación se vierte la
mezcla de reacción en 140 ml de agua y la solución se
neutraliza con hidróxido amónico, con lo que se separa
el producto dando 4,5 g (54 %) de N,N-dimetil-N'-(3-cia
no-5-cloro-6-isopropilamino-2-pirazinil)formamidina,

20

25



1 p.f. 144-145°C. Después de cristalizar en alcohol isopropílico, el punto de fusión se mantiene en 144-145°C.

Etapa C: Preparación de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloropirazinonitrilo

5 Una solución de 2,6 g (0,01 moles) de N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5-cloro-6-isopropilamino-2-pirazinil)formamida en 50 ml de ácido clorhídrico al 2 %, se calienta en baño de vapor durante 30 minutos, durante cuyo tiempo comienza a precipitar el producto. Se enfría la mezcla
10 de reacción y se recupera el producto por filtración, dando 1,26 g (60 %) de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloropirazinonitrilo, p.f. 124-127°C. Después de cristalización en metilciclohexano, el producto funde a 126-128°C.

Etapa D: Preparación de hidrócloruro de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloropirazinimidato de etilo

15 Se pasan 1,1 moles de cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una solución de 1 mol de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloropirazinonitrilo en 1,1 moles de etanol absoluto y 500 ml de éter absoluto a 0°C. La solución, protegida de la humedad, se almacena a 0°C durante 4 días. El
20 hidrócloruro de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloropirazinimidato de etilo que cristaliza se recoge y se libera del exceso de cloruro de hidrógeno en un desecador de vacío sobre óxido cálcico y carbonato potásico.

25

341319



1 Etapa E: Preparación de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-
ropirazinoilcianamida

Se añaden 1,0 moles de hidrocloreuro de 3-amino-5-
isopropilamino-6-cloropirazinimidato de etilo, con agita-
5 ción, sobre 1 litro de etanol absoluto conteniendo 1 mol
de cianamida y la solución se calienta a reflujo durante
2 horas. Después se evapora la mayor parte del disolven-
te. El residuo se trata con 1 litro de ácido clorhídrico
2 N en un baño de vapor durante 2 horas y se enfría. La
10 3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinoilcianamida resul-
tante puede aislarse o bien puede utilizarse directamen-
te la solución en la siguiente etapa.

Etapa F: Preparación de 1-(3-amino-5-isopropilamino-6-
cloropirazinoil)-3,3-dimetilguanidina

15 Se ajusta a 10 el pH de la solución obtenida en
la Etapa D con dimetilamina y la mezcla se calienta en
baño de vapor durante 3 horas, durante cuyo periodo se
mantiene el pH a un valor superior a 8 mediante adicio-
nes periódicas de dimetilamina. La mezcla resultante se
20 concentra hasta la mitad de su volumen aproximadamente y
se enfría. El producto precipitado se recoge y se recri-
staliza en alcohol dando 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-
pirazinoil-3,3-dimetilguanidina, p.f. 238,5-240°C.

25

341319



1

EJEMPLO 4

(3,5-Diamino-6-cloropirazinoil)guanidina

Se trata 1 mol de 2-metil-6-cloro-7-amino-4H-pi-
razino-[2,3-d][1,3]oxacin-4-ona en 1 litro de etanol
5 con 1 mol de cianamida de hidrógeno y sodio y después
la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. A con-
tinuación se evapora la mezcla de reacción y el residuo
se disuelve en 1 litro de solución acuosa concentrada
de hidróxido amónico que contiene 3 moles de cloruro
10 amónico. Esta solución se calienta en baño de vapor du-
rante 3 horas, manteniendo el pH por encima de 8 median-
te hidróxido amónico. A continuación se enfría la mez-
cla de reacción y la (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)-
guanidina que precipita se recoge por filtración y se
15 seca para dar un producto que funde a 240,5-241,5°C
(desc.).

EJEMPLO 5

(3,5-Diamino-6-bromopirazinoil)guanidina

Sustituyendo el 3,5-diamino-6-cloropirazinoato
20 de metilo empleado en el Ejemplo 1 por una cantidad
equimolecular de 3,5-diamino-6-bromopirazinoato de me-
tilo y siguiendo prácticamente el mismo procedimiento
descrito en el Ejemplo 1, se obtiene (3,5-diamino-6-
bromopirazinoil)guanidina, p.f. 232,5-235,5°C (desc.).

25

En la siguiente tabla se identifican otros pro-

341319



1 ductos que pueden ser preparados por el procedimiento de
este invento. El método empleado para preparar estos com-
puestos comprende la reacción de 3-amino-5-NR¹R²-6-cloro-
pirazinoato de metilo apropiado con una sal de metal alcali-
5 no de cianamida, por ejemplo la sal sódica o potásica pero
preferiblemente la sal sódica, para formar la correspondien-
te pirazinoilcianamida que a continuación se trata con un
producto de estructura HNR⁴R⁵ para formar la pirazinoilgua-
nidina que constituye el producto final. Las reacciones se
10 llevan a cabo en presencia de alcohol inferior, dimetilfor-
mamida o sulfóxido de dimetilo, calentando a la temperatura
de reflujo del disolvente. Tanto las sustancias reaccionan-
tes como los productos finales están identificados en la ta-
bla; las variables R¹ y R² del éster de partida no son al-
15 teradas por las condiciones de reacción empleadas y perman-
necen sin modificar en el producto final obtenido e identifica-
do en la tabla, como también el reactivo HNR⁴R⁵ cuyos radica-
les R⁴ y R⁵ no son alterados por las condiciones de reacción
empleadas.

20

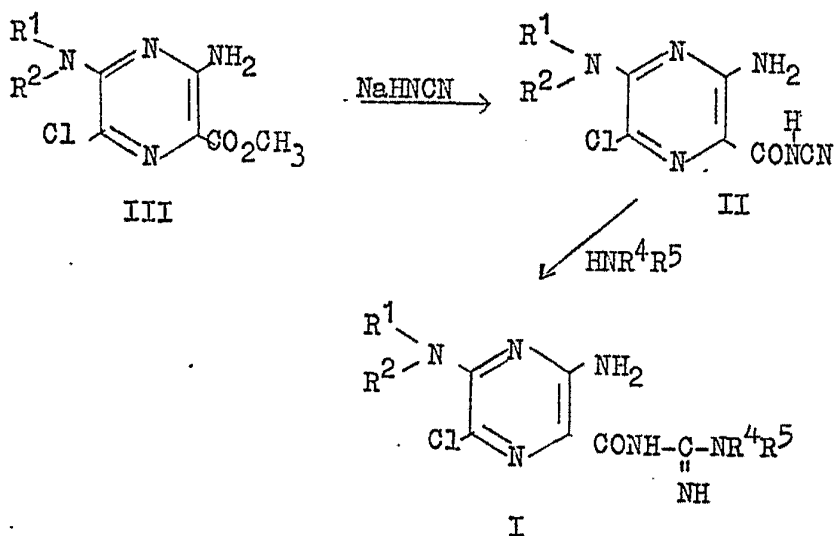
25

341319



1969

TABLA



15

20

25

R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	p.f. °C (d) del producto final *
H	H	CH ₃	H	252-254
H	H	CH ₃	CH ₃	HCl monohidrato 277
H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	265
H	H	CH ₃	-CH ₂ -	HCl 274,5
H	H	-CH ₂ CH ₂ OH	H	HCl 228,5-229,5
H	H	-CH ₂ -	H	215-216
H	H	-CH ₂ -	H	220-223
H	H	-CH ₂ -	H	216-219,5
H	H	-CH ₂ -	H	210-212
H	H	-CH ₂ -	H	175,5-179,5

341319



1

TABLA (continuación)

R1	R2	R4	R5	p.f. °C (d) del producto final *
H	H		H	220-222
5				
H	H		H	152-160
H	H		H	219-221,5
H	H		H	2 HCl 280,5-283,5
10	iC_3H_7	CH_3	H	300
H	iC_3H_7	CH_3	CH_3	238,5-240
H	iC_3H_7	$-CH_2CH_2OH$	H	HCl hemihidrato 185-186
H	iC_3H_7		H	200,5-204,5
15	H	$-CH_2CH=CH_2$	H	H 213-214
H	$-CH_2CH=CH_2$	CH_3	CH_3	213-215
H	nC_4H_9	CH_3	CH_3	187,5
H		H	H	220-221,5
20	CH_3	CH_3	H	H 216-217
CH_3	C_2H_5	H	H	229-230
CH_3	nC_3H_7	H	H	214-215
CH_3	iC_3H_7	H	H	207-208
CH_3	iC_3H_7	CH_3	CH_3	209-211
25	C_2H_5	C_2H_5	CH_3	CH_3 212-214



1 * en forma de base libre a menos que se indique lo contrario.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:



341319



1 hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior y (cicloalquilalquilo) inferior; R² está seleccionado entre
el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior y (cicloalquilalquilo) inferior; R³ está
5 seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y XCO donde X está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior; R⁴ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, fenilalquilo inferior, (halofenil)alquilo inferior, alquil(inferior)fenilalquilo inferior,
10 alcoxi(inferior)fenilalquilo inferior y piridilalquilo inferior; R⁵ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, fenilalquilo inferior, (halofenil)alquilo inferior, alquil(inferior)fenilalquilo, alcoxi(inferior)fenilalquilo.
15

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que se hace reaccionar 3,5-diamino-6-cloropirazinoilcianamida con amoniaco para dar (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)guanidina.

20 6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que se hace reaccionar 3-acetilamino-5-amino-6-cloropirazinoilcianamida con amoniaco para dar (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)guanidina.

25 7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que se hace reaccionar 3-



1 amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinoilcianamida con amoniac para dar (3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinoil)guanidina.

5 8. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 a 4, en el que la 3-amino-5-NR¹R²-6-halopirazinoilcianamida (I) se prepara por reacción de 3-amino-5-NR¹R²-6-halopirazinoato de alquilo inferior con una cianamida de hidrógeno y metal alcalino, en presencia de un disolvente orgánico inerte, teniendo las variables R¹ y R² el significado asignado a cada una de ellas en la Reivindicación 4.

15 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, en el que el reactivo pirazinoato es 3,5-diamino-6-cloropirazinoato de alquilo inferior dando 3,5-diamino-6-cloropirazinoilcianamida.

20 10. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 a 4, en el que la 3-(XCO-NH)-5-NR¹R²-6-halopirazinoilcianamida (I) se prepara mediante reacción de una 2-X-6-halo-7-NR¹R²-4H-pirazino [2,3-d] [1,3] oxacin-4-ona con una cianamida de hidrógeno y metal alcalino, en presencia de un disolvente orgánico inerte, teniendo las variables R¹, R² y X el significado asignado a cada una de ellas en la Reivindicación 4.

25 11. Un procedimiento según la Reivindicación 10, en el que el reactivo pirazino-oxacinona es 2-metil-6-



1 cloro-7-amino-4H-pirazino [2,3-d] [1,3] oxacin-4-ona
dando 3-acetilamino-5-amino-6-cloropirazinoilcianamida.

12. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1
a 4, en el que la 3-amino-5-NR¹R²-6-halopirazinoilcia-
5 namida (I) se prepara por reacción de 3-amino-5-NR¹R²-
6-halopirazinamida con hidróxido potásico, en presencia
de un alcohol inferior, seguida de reacción de la sal
así formada con un haluro de cianógeno.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 12,
10 en el que el reactivo pirazinamida es 3,5-diamino-6-clo-
ropirazinamida dando 3,5-diamino-6-cloropirazinoilciana-
mida.

14. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1
a 4, en el que un N-ciano-3-amino-5-NR¹R²-6-halopirazi-
15 nimidato de alquilo inferior se hidroliza con un ácido
mineral para dar 3-amino-5-NR¹R²-6-halopirazinoilciana-
mida (I).

15. Un procedimiento según la Reivindicación 14,
en el que el reactivo pirazinimidato es N-ciano-3,5-
20 diamino-6-cloropirazinimidato de alquilo inferior dando
3,5-diamino-6-cloropirazinoilcianamida.

16. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 6-CLOROPI-
25 RAZINOILGUANIDINAS".



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de veinti-
siete páginas mecanografiadas.

5 Madrid, 2 de Junio de 1.967

BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25

341319