

341320

2 de



341320

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 PIRAZINOLGUANIDINAS Y PIRAZINAMI-
DOGUANIDINAS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-
dense No. 574.906 del 25 de Agosto de
1.966.

IG.

2



1 Este invento se refiere a un nuevo procedimien-
to para la preparación de compuestos (3,5-diamino-6-
halopirazinoil)guanidina y (3,5-diamino-6-halopirazi-
namido)guanidina que poseen propiedades diuréticas
5 útiles pero, lo que es más importante, aumentan selec-
tivamente la excreción de iones cloro y sodio 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
10 o control del edema y de otras anormalidades resultan-
tes de la retención de cantidades excesivas de sodio
y fluídos por el organismo animal.

 Se han preparado acilguanidinas y acilaminogua-
nidinas por reacción de ésteres alquílicos de ácidos
15 orgánicos con guanidinas y aminoguanidinas respectiva-
mente. Este método da un rendimiento relativamente ba-
jo del producto deseado y pueden producirse cantidades
considerables de subproductos ciclados.

 Se ha descubierto que estas dificultades previas
20 pueden ser superadas preparando pirazinoilguanidinas
y pirazinamidoguanidinas mediante la reacción de una
amida o hidrazida de ácido pirazinoico, respectivamen-
te, con una sal de 3,5-disustituído-1-amidinopirazol.

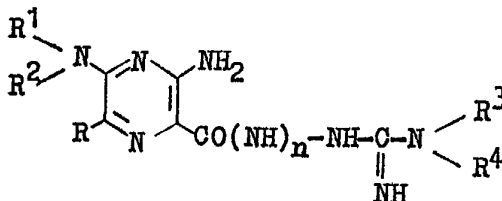
 Aunque el nuevo método de este invento puede ser
25 empleado para producir prácticamente cualquier (3,5-

341320



1 diamino-6-halopirazinoil)guanidina y (3,5-diamino-6-
halopirazinamido)guanidina, la reacción es particu-
larmente útil para la preparación de productos de la
siguiente fórmula estructural

5

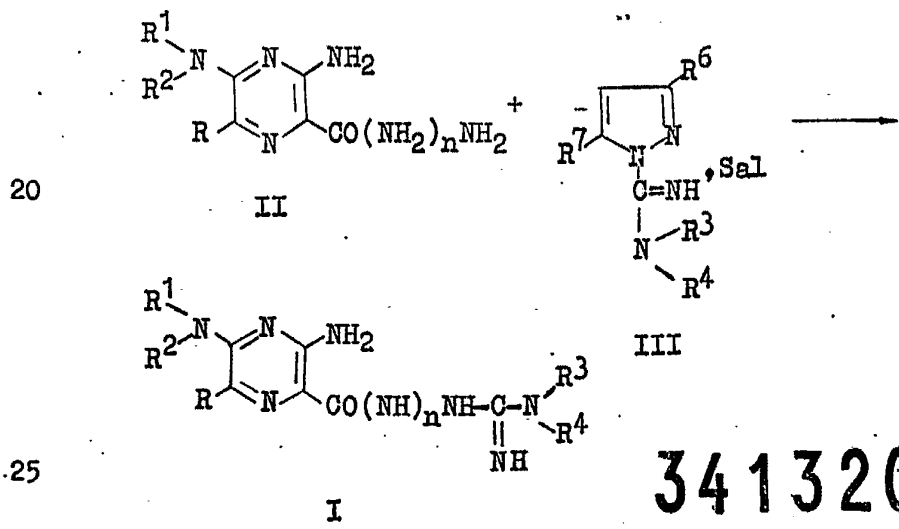


y sales de adición con ácidos de los mismos, donde
10 R es halógeno, particularmente cloro o bromo; R¹ y
R² pueden ser grupos iguales o diferentes selecciona-
dos entre hidrógeno, alquilo inferior, preferiblemen-
te de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo,
propilo, isopropilo, butilo, amilo o cualquiera de
15 los grupos alquilo ramificados de 4 ó 5 átomos de
carbono, alqueno inferior preferiblemente de 3 a 5
átomos de carbono y en particular alilo, propargilo
o 3-pentenilo y similares, o un grupo (cicloalquil-
alquilo)inferior preferiblemente de 4 a 8 átomos de
20 carbono en el grupo, como ciclopropilmetilo, ciclo-
pentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ci-
clopropiletilo y similares; R³ representa hidrógeno,
un alquilo inferior preferiblemente de 1 a 5 átomos
de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo,
25 butilo, amilo o cualquiera de los grupos alquilo in-



1 inferiores ramificados de 4 ó 5 átomos de carbono, o
 grupos alquilo inferiores sustituidos de 1 a 5 áto-
 mos de carbono y en particular aquéllos que contie-
 nen hidroxilo o un sustituyente fenílico, teniendo
 5 preferiblemente el fenilalquilo inferior una por-
 ción alquílica de 1 a 2 átomos de carbono; R⁴ es
 preferiblemente hidrógeno, alquilo inferior de 1 a
 5 átomos de carbono como metilo, etilo, propilo,
 isopropilo, butilo, amilo o cualquiera de los gru-
 10 pos alquilo ramificados de 4 ó 5 átomos de carbono;
 y n es 0 ó 1.

El nuevo procedimiento de este invento puede
 ser ilustrado por el siguiente esquema de reacción
 en el que los radicales variables tienen el signifi-
 15 cado asignado a cada uno de ellos más arriba:



341320

2 JUN



1 El nuevo procedimiento de este invento compren
de la reacción de la amida de ácido pirazinoico, pre
feriblemente en forma de su sal de metal alcalino, o
de la hidrazida de ácido pirazinoico con un 3,5-di-
5 sustituido-1-amidinopirazol, en condiciones anhidras
y a una temperatura comprendida entre 0° y 60°C. De
preferencia, se hace reaccionar a la temperatura am-
biente, o a una temperatura ligeramente inferior o su
perior a la ambiente, la amida de ácido pirazinoico
10 con un hidróxido de metal alcalino, como hidróxido
de sodio, de potasio, de litio o similares, en un di-
solvente anhidro tal como etanol, propanol, isopropa-
nol anhidros y similares. La sal de metal alcalino
de la amida precipita a medida que se forma y se re-
15 coge en condiciones anhidras.

El amidato de metal alcalino o la hidrazida de
ácido se suspenden en dimetilformamida seca, sulfóxi-
do de dimetilo, glima, diglima, un alcohol o un di-
solvente orgánico similar que, en el caso de la hidra-
20 zida de ácido, contiene 1 mol de una base tal como
una hidrazida o alcóxido de metal alcalino. Se añade
una cantidad equimolecular de la sal seleccionada de
3,5-disustituido-1-amidinopirazol III y la mezcla se
agita entonces a una temperatura comprendida entre
25 la temperatura de un baño de hielo y unos 100°C, has-

341320



1 ta que la reacción es completa. A continuación se se
para el disolvente, de preferencia por destilación a
vacío y el residuo se suspende en un ácido mineral
que puede ser ventajosamente ácido clorhídrico o brom
5 hídrico, formando así la sal de hidroháluro insolu-
ble de la (3,5-diamino-6-halopirazinoil)guanidina o
(3,5-diamino-6-halopirazinamido)guanidina deseada.

La amida de ácido pirazinoico (II, $n = 0$) em-
pleada en la reacción anterior puede ser preparada
10 mediante reacción del 3,5-diamino-6-halopirazinoato
de alquilo apropiado con amoníaco. La reacción puede
llevarse a cabo utilizando amoníaco líquido a tempera
turas ligeramente superiores o inferiores a la ambien
te o bien puede disolverse el éster en un disolvente
15 inerte y hacer pasar amoníaco bajo la superficie de
la solución:

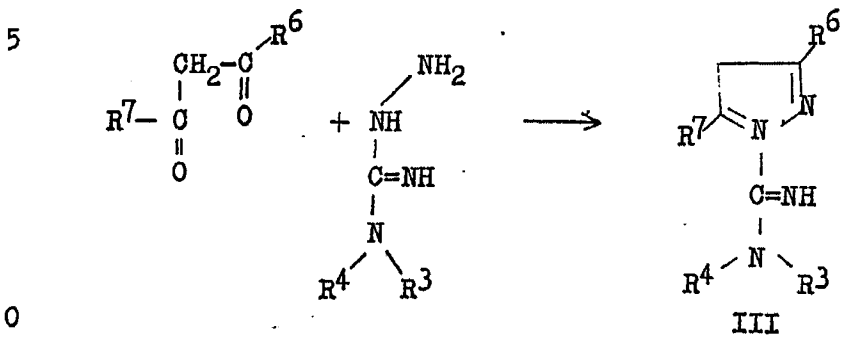
La hidrazida de ácido pirazinoico (II, $n = 1$)
se prepara mediante reacción del éster alquílico apro-
piado de ácido 3,5-diamino-6-halopirazinoico con hidra
20 zina, preferiblemente con calefacción moderada.

La sal de 3,5-disustituído-1-amidinopirazol, III,
puede ser preparada siguiendo un procedimiento que con-
siste en añadir una sal de aminoguanidina sobre una can-
tidad equimolecular de bis(acil o aroil)metileno, tal
25 como 2,4-pentanodiona, benzoilacetona, benzoilacetofeno



2 JUN

1 na, acetilbenzofenona o fenilacetilacetona o simila-
 res, en solución acuosa de etanol y calentar a refluj
 jo durante unas 5 horas, enfriar y recoger los cris-
 tales. Por ejemplo:



donde R⁶ y R⁷ son alquilo inferior, fenilalquilo infe
 rior, fenilalquilo inferior sustituido, por ejemplo
 con halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior; fe
 nilo o fenilo sustituido. De preferencia R⁶ y R⁷ son
 15 metilo. La naturaleza de los sustituyentes R⁶ y R⁷ no
 tiene importancia para los fines de este invento, ya
 que no aparecen en el producto final.

Los siguientes ejemplos ilustran el nuevo méto-
 do de este invento y no debe considerarse que limitan
 20 el mismo a los compuestos o a las condiciones de reac-
 ción particulares específicamente empleados, sino que
 deben considerarse como representativos de las condi-
 ciones de reacción descritas anteriormente que son ade-
 cuadas para la preparación de los productos que poseen
 25 la estructura I en la discusión precedente.

341320

2 JUN 1967



1

EJEMPLO 1

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

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

5 Se añaden 0,1 moles de 3,5-diamino-6-cloropirazinato de metilo sobre 200 ml de amoniaco líquido y la mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 12 horas. Se expulsa el amoniaco y el producto se saca del autoclave y se recristaliza en metanol para dar un
10 rendimiento del 90 % de 3,5-diamino-6-cloropirazinamida, p.f. 218,5-220,5°C.

Etapa B: Preparación de (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)guanidina

15 Se disuelve 1 mol de amida de ácido 6-cloro-3,5-diaminopirazinoico en un litro de isopropanol anhidro. Se añade, con agitación, 1 mol de hidróxido potásico sólido. Después de disuelto del hidróxido potásico, se recoge en condiciones anhidras el precipitado de sal potásica de la amida y se suspende en 1 litro de dimetilformamida seca. A continuación se trata esta suspensión a
20 5°C con 1 mol de nitrato de 3,5-dimetil-1-amidinopirazol. La mezcla se agita en un baño de hielo durante una semana y después se separa el disolvente por destilación a vacío. El residuo se suspende con 200 ml de ácido clor
25 hídrico 6 N y el hidrocioruro de (3,5-diamino-6-cloropi-



1 razinoil)guanidina insoluble se recoge, se lava con
 agua fría y se seca, p.f. 293,5°C (desc.).

EJEMPLO 2

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

5 Sustituyendo el 3,5-diamino-6-oloropirazinoato
 de metilo empleado en el Ejemplo 1, Etapa A, por
 una cantidad equimolecular de 3,5-diamino-6-bromopi-
 razinoato de metilo y siguiendo prácticamente el mis-
 mo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas A
10 y B, se obtiene hidrocioruro de (3,5-diamino-6-bromopirazinoil)guanidina que en forma de su base libre
 funde a 232,5-235,5°C.

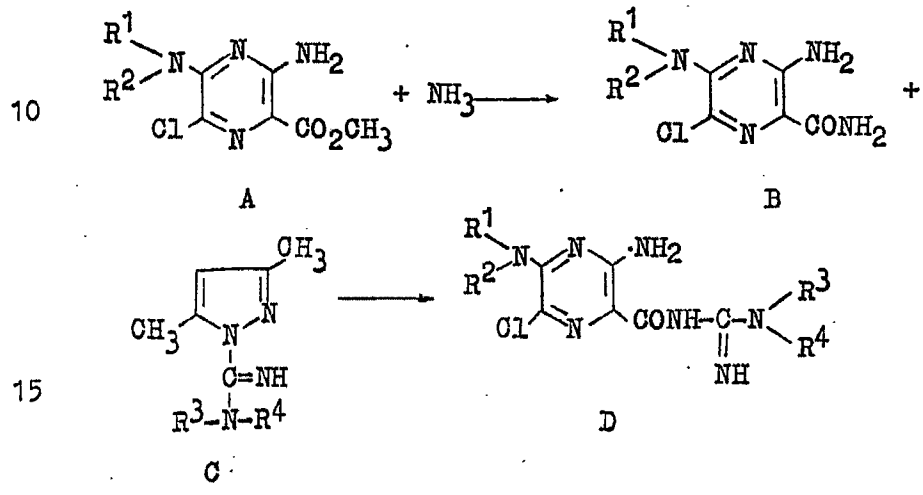
 Otros productos (3-amino-5-NR¹R²-6-halopirazi-
 noil)guanidina preparados por el nuevo procedimiento
15 de este invento están identificados en la siguiente
 tabla. La reacción empleada en la preparación de es-
 tos compuestos está indicada a la cabeza de la tabla.
 Los productos se preparan haciendo reaccionar un és-
 ter de ácido pirazinoico de estructura A con amoniaco
20 en la forma descrita en el Ejemplo 1, Etapa A, y des-
 pués haciendo reaccionar la amida de ácido pirazinoi-
 co así formada con un 3,5-dimetil-1-amidinopirazol de
 estructura C. Cada uno de los productos intermedios
 contienen los grupos sustituyentes indicados en la ta-
25 bla bajo los encabezamientos R¹, R², R³ y R⁴, formando

341320



1 así el producto final pirazinoilguanidina de estructu
 ra D del encabezamiento de la tabla siguiente. Las con
 diciones de reacción son prácticamente las descritas en
 el Ejemplo 1, Etapas A y B, que se modifican en algu
 5 nos casos en la forma descrita anteriormente en la dis
 cusión del nuevo procedimiento de este invento.

TABLA I



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f.°C (a) del producto final*
H	H	CH ₃	H	252-254
H	H	CH ₃	CH ₃	HCl monohidra- to 277
H	H	-CH ₂ CH ₂ OH	H	HCl 228,5-229,5
H	H	-CH ₂ -	H	215-216
H	H	-CH ₂ CH ₂ -	H	219-221,5
H	-iPr	CH ₃	H	>300



(sigue)

341320



1

TABLA I (Continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f.°C (d) del producto final*
	H	-iPr	CH ₃	CH ₃	238,5-240
5	H	-iPr	-CH ₂ CH ₂ OH	H	HCl.hemihidra- to 185-186
	H	-iPr	CH ₂ - 	H	200,5-204,5
	H	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	213-214
	H	-CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃	213-215
10	H	nBu	CH ₃	CH ₃	187,5
	H	CH ₂ - 	H	H	200-221,5
	CH ₃	CH ₃	H	H	216-217
	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	229-230
	CH ₃	nPr	H	H	214-215
15	CH ₃	-iPr	H	H	207-208
	CH ₃	-iPr	CH ₃	CH ₃	209-211
	Et	Et	CH ₃	CH ₃	212-214

* En forma de base libre, a menos que se indique otra cosa

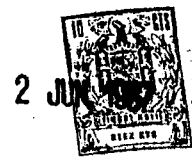
20

EJEMPLO 3

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

Se disuelven en 100 ml de etanol 0,10 moles de 3,5-dimetil-1-amidinopirazol, 0,1 moles de hidrazida de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazinoico y 0,1 moles de metóxido sódico y se calienta a reflujo durante 2 horas

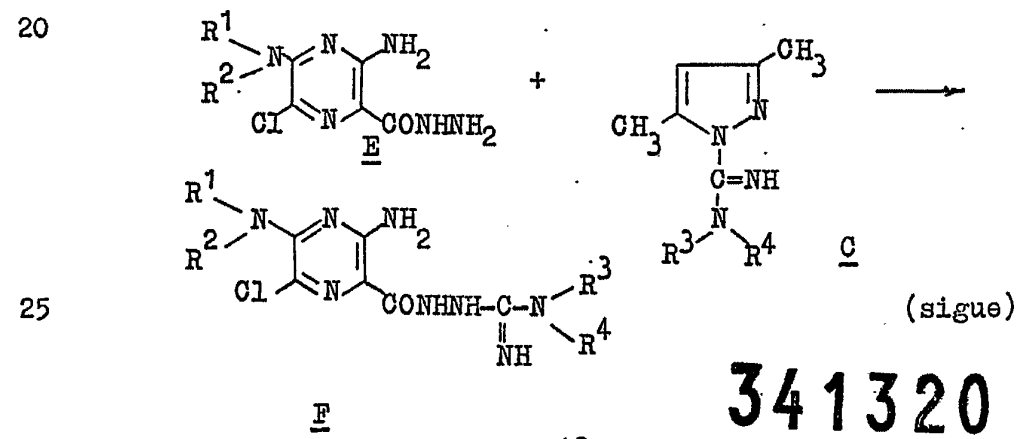
25



1 en atmósfera exenta de dióxido de carbono. La solución
 se evapora a sequedad a vacío y el residuo se suspende
 en 50 ml de ácido clorhídrico 6 N. Se recoge el hidro-
 cloruro de (3,5-diamino-6-cloropirazinamido)guanidina,
 5 insoluble, se lava con agua fría y se seca, p.f. 281-2°C.

Otros productos (3-amino-5-NR¹R²-6-cloropirazina
 mido)guanidina preparados por el nuevo procedimiento
 de este invento están identificados en la siguiente Ta-
 bla II. Los productos se preparan haciendo reaccionar
 10 una hidrazida de ácido pirazinoico de estructura E con
 un 3,5-dimetil-1-amidinopirazol de estructura C. Cada
 uno de los materiales de partida y de los productos
 contienen los grupos sustituyentes identificados en la
 tabla bajo los encabezamientos R¹, R², R³ y R⁴. Las con-
 15 diciones de reacción son esencialmente iguales a las
 descritas en el Ejemplo 3, que se modifican en algunos
 casos en la forma descrita anteriormente en la discu-
 sión de los nuevos procedimientos de este invento.

TABLA II

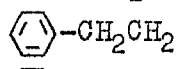
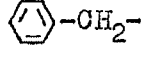
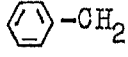
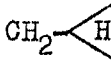


341320



1

TABLA II (Continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
	CH ₃	CH ₃	H	H
5	H	H	CH ₃	CH ₃
	H	H	CH ₃	H
	H	H	HOCH ₂ CH ₂	H
	H	H		H
	H	H		H
10	H	-iPr	CH ₃	H
	H	-iPr	CH ₃	CH ₃
	H	-iPr	HOCH ₂ CH ₂ -	H
	H	-iPr		H
	H	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H
15	H	-CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃
	H	nBu	CH ₃	CH ₃
	H		H	H
	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H
	CH ₃	nPr	H	H
20	CH ₃	-iPr	H	H
	CH ₃	-iPr	CH ₃	CH ₃
	Et	Et	CH ₃	CH ₃

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

25

341320

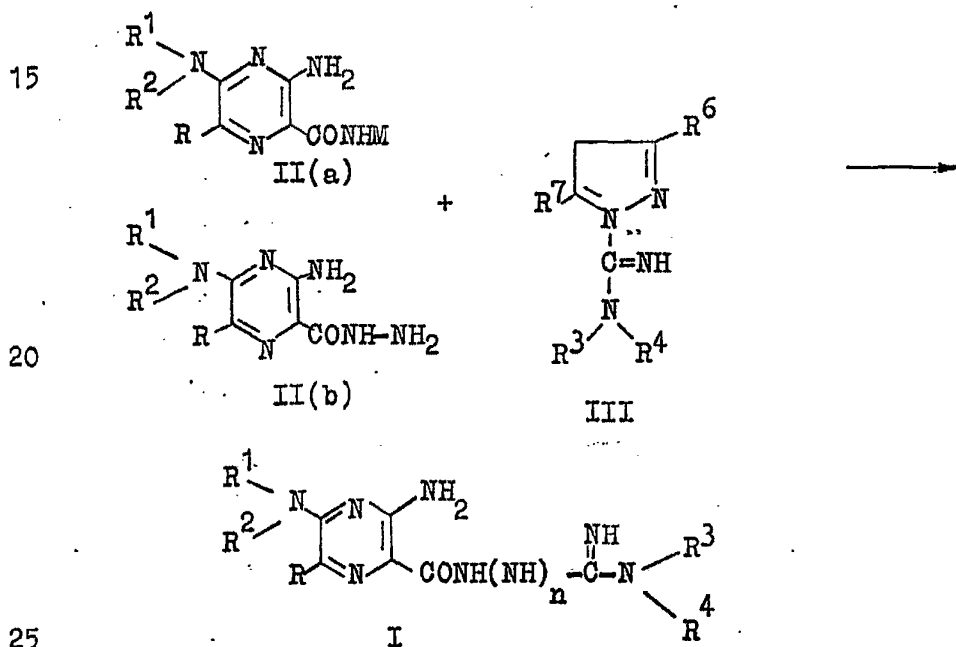
2 JUN 1968



- REIVINDICACIONES -

1 1. Un procedimiento para la preparación de pirazinoilguanidinas y pirazinamidoguanidinas, en el cual se hace reaccionar un producto seleccionado entre una sal de metal alcalino de una amida de ácido 3,5-diamino-6-halopirazinoico y una hidrazida de ácido 3,5-diamino-6-halopirazinoico con un 3,5-disustituído-1-amidinopirazol para formar una (3,5-diamino-6-halopirazinoil)guanidina o una (3,5-diamino-6-halopirazinamido)guanidina, respectivamente.

10 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el que se hace reaccionar un producto que posee una de las estructuras IIa y IIb con un producto de estructura III para formar un producto final de estructura I:



341320



1 donde, en cada una de las estructuras anteriores:

M es un metal alcalino;

n es 0 ó 1;

R es halógeno;

5 R¹ y R² son miembros seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, (cicloalquilalquilo) inferior;

R³ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, fenilalquilo inferior;

R⁴ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior;

R⁶ y R⁷ separadamente son miembros seleccionados entre el grupo formado por alquilo inferior, fenilo, fenilalquilo inferior, halofenilo, alquilfenilo inferior, halofenilalquilo inferior, (alquil(inferior)fenil)alquilo inferior.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el que se hace reaccionar la amida del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazinoico con 3,5-dimetil-1-amidinopirazol para formar (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)guanidina.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el que se hace reaccionar la hidrazida del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazinoico con 3,5-dimetil-1-amidinopirazol para formar (3,5-diamino-6-cloropirazinamido)guanidina.

341320



2 JUN 1967

1 5. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-
licita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRA-
ZINOILGUANIDINAS Y PIRAZINAMIDOGUANIDINAS".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de dieci-
seis páginas mecanografiadas.

Madrid, 2 de Junio 1.967

10

BERNARDO UNGRIA
p.p.

15

20

25

341320