

341321 2



341321

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 PIRAZINOILGUANIDINAS Y PIRAZINAMIDOGUANIDINAS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 574.909 del 25 de Agosto de 1.966.

IG.



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, favorecen selec
tivamente la excreción de los iones sodio y cloruro
mientras suprimen la excreción de potasio. Los produc-
tos preparados por el nuevo procedimiento de este in-
vento son especialmente útiles en el tratamiento o con
10 trol del edema y otras anormalidades resultantes de la
retención de cantidades excesivas de sodio y fluidos
por el organismo animal.

 Se han preparado acilguanidinas y acilaminoguanidinas por reacción de ésteres alquílicos de ácidos orgá
15 nicos con guanidina o aminoguanidina y también por reac
ción de hidrazidas de ácidos orgánicos con 2-metil-2-
tiopseudourea. Con frecuencia estos dos métodos dan ren
dimientos bajos y pueden producirse cantidades conside
rables de subproductos ciclados. Partiendo de ciertas
20 hidrazidas de ácidos heterocíclicos, solamente se ob
tienen los productos ciclados o bien pueden ser recupe
rados como productos de la reacción. Además, estos mé
todos de la técnica anterior empleaban reactivos rela
tivamente caros.

25 El nuevo procedimiento de este invento implica

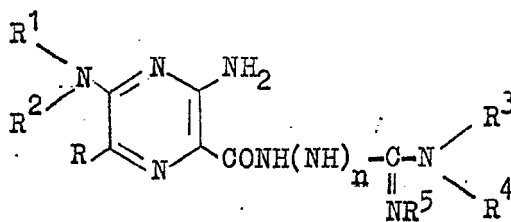
341321



1 la reacción de una hidrazida de ácido 3,5-diamino-6-
halopirazinoico con guanidina en presencia de cloral
o bromal (es decir, tricloroacetaldehído o tribromo-
acetaldehído). Este nuevo procedimiento constituye un
5 método sencillo y muy económico para la producción de
un importante grupo de productos diuréticos o natriuré-
ticos.

Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en
presencia de un disolvente miscible con el agua tal co-
10 mo un alcohol, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo
y similares. Aunque la reacción tiene lugar a la tempe-
ratura ambiente, puede aplicarse calor hasta el punto
de ebullición del disolvente para completar la reacción
más rápidamente.

15 Aunque el nuevo método de este invento puede
ser empleado para producir prácticamente cualquier
(3,5-diamino-6-halopirazinoil)guanidina o (3,5-diamino-
6-halipirazinamido)guanidina, la reacción es particu-
larmente útil para la preparación de productos de la
20 siguiente fórmula estructural:



25

III

341321



1 y sales de adición con ácidos de los mismos, donde R
es halógeno, particularmente cloro o bromo; R^1 y R^2
pueden ser grupos iguales o diferentes seleccionados
entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo infe-
5 rior, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, co-
mo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo
o cualquiera de los grupos alquilo ramificados de 4 ó
5 átomos de carbono, alqueno inferior, preferible-
mente de 3 a 5 átomos de carbono y en particular ali-
10 lo, propargilo o 3-pentenilo y similares, o un grupo
(cicloalquilo) inferior preferiblemente de 4 a 8 átomos
de carbono en el grupo, tal como ciclopropilmetilo,
ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo,
ciclopropiletilo y similares; R^3 representa hidróge-
15 no, alquilo inferior, preferiblemente de 1 a 5 átomos
de carbono como metilo, etilo, propilo, isopropilo,
butilo, amilo o cualquiera de los grupos alquilo infe-
riores de 4 ó 5 átomos de carbono o grupos alquilo in-
feriores sustituidos de 1 a 5 átomos de carbono y parti-
20 cularmente aquéllos que contienen hidroxilo o un sus-
tituyente heterocíclico tal como piridilo o un fenilo,
preferiblemente cuando el grupo fenilalquilo inferior
contiene una porción alquílica de 1 a 2 átomos de car-
bono y la porción fenílica bien es no sustituida o es-
25 tá sustituida con 1 o más átomos de halógeno (preferi-



1 y puede ser preparada ventajosamente in situ a partir
de una sal de guanidina o de aminoguanidina por méto-
dos conocidos. Las sales de adición con ácidos del
producto final deseado, IV, pueden prepararse por cual
5 quier método convencional, como por ejemplo separan-
do el producto final de la mezcla de reacción y re-
cristalizándolo en una solución diluída del ácido par-
ticular deseado para formar la sal de adición con áci-
do.

10 Los siguientes ejemplos ilustran el nuevo méto-
do de este invento.

EJEMPLO 1

Hidrocioruro de (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)guanidina

15 Se calientan a 80°C durante 2 horas 1 mol de hi-
drazida de ácido 6-cloro-3,5-diaminopirazinoico y 3 mo-
les de cloral en 300 ml de dimetoxietano. A continua-
ción se enfría la solución a la temperatura ambiente y
se añade, agitando, 1 mol de guanidina. La mezcla de
reacción se calienta de nuevo a 80°C durante 2 horas
20 más con lo que se separa por destilación la mayor par-
te del disolvente y el producto, (6-cloro-3,5-diamino-
pirazinoil)guanidina, se precipita por adición de 300
ml de ácido clorhídrico 1 N para dar el producto en
forma de su sal de hidrocioruro, p.f. 293,5°C (desc.).

25



1 EJEMPLO 2

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

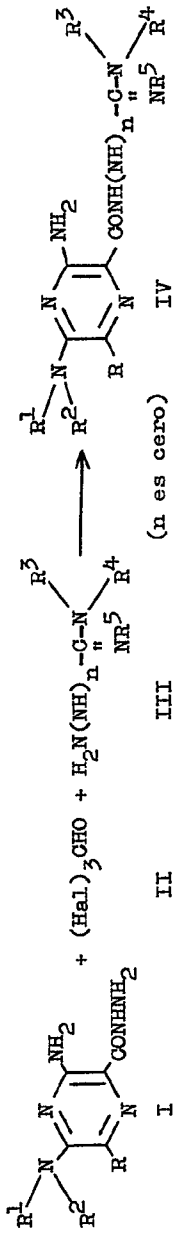
5 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 1 mol de hidrazida de ácido 6-bromo-3,5-diaminopirazinoico y 3 moles de bromal en 300 ml de diglima. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se añade, con agitación, 1 mol de guanidina. Se calienta de nuevo la mezcla a reflujo y se continúa refluendo durante 2 horas más con lo que se separa el disolvente por destilación para dar (6-bromo-3,5-diaminopirazi-
10 noil)guanidina, p.f. 232,5-235,5°C (desc.).

15 En la siguiente tabla se identifican otros productos que pueden ser preparados por el procedimiento de este invento. El método empleado para la preparación de estos compuestos consiste en calentar una mezcla del reactivo hidrazida de ácido pirazinoico (I) con cloral o bromal, enfriar la mezcla de reacción y añadir alrededor de 1-10 equivalentes (de preferencia 1-3
20 equivalentes) del reactivo guanidina (III). De nuevo se eleva la temperatura a 60-100°C o a la temperatura de reflujo y se continúa calentando durante otras 2 ó 3 horas aproximadamente. Se separa el disolvente y el producto final se recupera en forma de base libre o de sal de hidrocioruro.

341321

341321

TABLA I



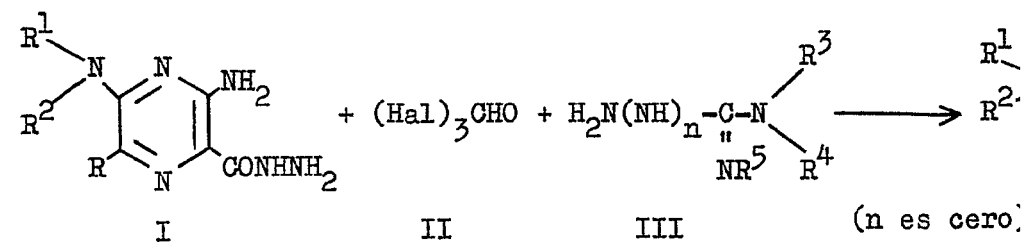
| | R | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | p.f. sg (d) del producto final • |
|----|----|----------------|----------------|---|---|----------------|----------------------------------|
| 1 | Cl | H | H | CH ₃ | H | H | 252-254 |
| 5 | Cl | H | H | CH ₃ | CH ₃ | H | HCl monohidrato 277 |
| | Cl | H | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | H | 265 |
| | Cl | H | H | CH ₃ | -CH ₂ -C ₆ H ₄ | H | HCl 274,5 |
| 10 | Cl | H | H | -CH ₂ OH | H | H | HCl 228,5-229,5 |
| | Cl | H | H | -CH ₂ -C ₆ H ₄ | H | H | 215-216 |
| | Cl | H | H | -CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl | H | H | 220-223 |
| 15 | Cl | H | H | -CH ₂ -C ₆ H ₄ -F | H | H | 216-219,5 |
| | Cl | H | H | -CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃ | H | H | 210-212 |
| | Cl | H | H | -CH ₂ -C ₆ H ₄ -OCH ₃ | H | H | 175,5-179,5 |
| 20 | Cl | H | H | -CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃ | H | H | 220-222 |
| | Cl | H | H | CH ₃ | H | H | 152-160 |
| | Cl | H | H | -CH ₂ -C ₆ H ₄ | H | H | 219-221,5 |
| 25 | Cl | H | H | -CH ₂ -C ₆ H ₄ | H | H | 2HCl 280,5-283,5 |
| | Cl | H | H | H | -CH ₂ CH ₂ | H | 222,5-223,5 |
| | Cl | H | -i-Pr | CH ₃ | H | H | > 300 |
| | Cl | H | -i-Pr | CH ₃ | CH ₃ | H | 238,5-240 |
| 30 | Cl | H | -i-Pr | -CH ₂ CH ₂ OH | H | H | HCl.hemihidrato 185-186 |

341521

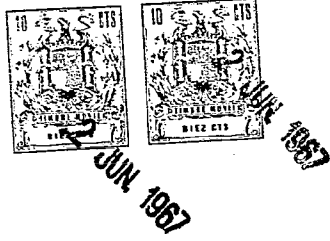
TABLE I

1

5

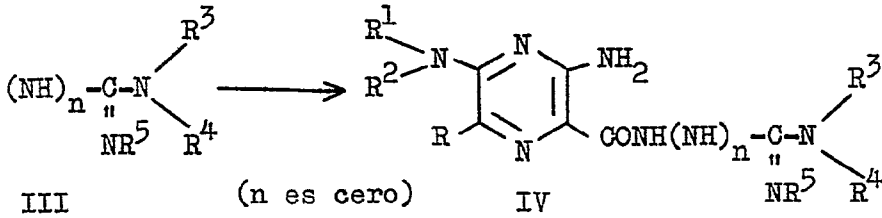












| | R | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ |
|----|----|----------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| 10 | Cl | H | H | CH ₃ | H |
| | Cl | H | H | CH ₃ | CH ₃ |
| | Cl | H | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ |
| | Cl | H | H | CH ₃ | -CH ₂ - |
| | Cl | H | H | -CH ₂ CH ₂ OH | H |
| 15 | Cl | H | H | -CH ₂ - | H |
| | Cl | H | H | -CH ₂ - | H |
| | Cl | H | H | -CH ₂ - | H |
| | Cl | H | H | -CH ₂ - | H |
| 20 | Cl | H | H | -CH ₂ - | H |
| | Cl | H | H | -CH ₂ - | H |
| | Cl | H | H | CH ₃ | |
| | Cl | H | H | -CH- | H |
| | Cl | H | H | -CH ₂ -CH ₂ - | H |
| 25 | Cl | H | H | -CH ₂ - | H |
| | Cl | H | H | H | -CH ₂ |
| | Cl | H | -iPr | CH ₃ | H |
| | Cl | H | -iPr | CH ₃ | CH ₃ |
| 30 | Cl | H | -iPr | -CH ₂ CH ₂ OH | H |



341321

TABLA I





| R ³ | R ⁴ | R ⁵ | p.f. °C (d) del producto final |
|---|--|----------------|--------------------------------|
| CH ₃ | H | H | 252-254 |
| CH ₃ | CH ₃ | H | HCl monohidrato 277 |
| C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | H | 265 |
| CH ₃ | -CH ₂ -  | H | HCl 274,5 |
| H ₂ CH ₂ OH | H | H | HCl 228,5-229,5 |
| H ₂ -  | H | H | 215-216 |
| H ₂ -  | H | H | 220-223 |
| H ₂ -  | H | H | 216-219,5 |
|  | H | H | 210-212 |
|  | H | H | 175,5-179,5 |
|  | H | H | 220-222 |
| CH ₃ | | | |
|  | H | H | 152-160 |
| CH ₂ -  | H | H | 219-221,5 |
|  | H | H | 2HCl 280,5-283,5 |
| H | -CH ₂ CH ₂ - | | 222,5-223,5 |
| CH ₃ | H | H | > 300 |
| CH ₃ | CH ₃ | H | 238,5-240 |
| H ₂ OH | H | H | HCl.hemihidrato 185-186 |



341321


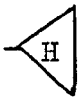
TABLA I (continuación)

| R | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | p.f. 20 (d) del producto final * |
|----|-----------------|---|---|-----------------|----------------|----------------------------------|
| Cl | H | -iPr |  | H | H | 200,5-204,5 |
| Cl | H | -CH ₂ CH=CH ₂ | H | H | H | 213-214 |
| Cl | H | -CH ₂ CH=CH ₂ | CH ₃ | CH ₃ | H | 213-215 |
| Cl | H | nBu | CH ₃ | CH ₃ | H | 187,5 |
| Cl | H |  | H | H | H | 220-221,5 |
| Cl | CH ₃ | CH ₃ | H | H | H | 216-217 |
| Cl | CH ₃ | C ₂ H ₅ | H | H | H | 229-230 |
| Cl | CH ₃ | nPr | H | H | H | 214-215 |
| Cl | CH ₃ | -iPr | H | H | H | 207-208 |
| Cl | CH ₃ | -iPr | CH ₃ | CH ₃ | H | 209-211 |
| Cl | Et | Et | CH ₃ | CH ₃ | H | 212-214 |

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

34321

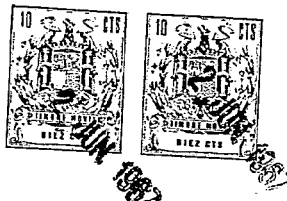
1 TABLA I (continuación)

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

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


25

30



341321

I (continuación)

| | R ⁴ | R ⁵ | p.f. °C (d) del producto final • |
|--|-----------------|----------------|----------------------------------|
| 2-  | H | H | 200,5-204,5 |
| | H | H | 213-214 |
| | CH ₃ | H | 213-215 |
| | CH ₃ | H | 187,5 |
| | H | H | 220-221,5 |
| | H | H | 216-217 |
| | H | H | 229-230 |
| | H | H | 214-215 |
| | H | H | 207-208 |
| | CH ₃ | H | 209-211 |
| | CH ₃ | H | 212-214 |

que otra cosa.



341321

1 EJEMPLO 3

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

5 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 1 mol de hidrazida de ácido 6-cloro-3,5-diaminopirazinoico y 3 moles de cloral en 300 ml de etanol. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se añaden con agitación 3 moles de aminoguanidina. Se calienta a reflujo la mezcla de reacción y se continúa refluendo durante 2 horas más con lo que el disolvente se separa por destilación para dar (3,5-diamino-6-cloropirazinamido)guanidina. El producto se recristaliza en ácido clorhídrico diluido dando hidrocioruro de (3,5-diamino-6-cloropirazinamido)guanidina, p.f. 281-282°C (desc.).

15 EJEMPLO 4

(3-Amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinamido)guanidina

20 Sustituyendo la hidrazida de ácido pirazinoico empleada en el Ejemplo 3 por una cantidad equimolecular de hidrazida de ácido 3-amino-5-dimetilamino-6-pirazinoico y siguiendo después prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 3, se obtiene (3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinamido)guanidina que, en forma de base libre, funde a 221°C (desc.).

25



341321

EJEMPLO 5

(3,5-Diamino-6-cloropirazinamido)-2,3-etilenguanidina

Sustituyendo la aminoguanidina utilizada en el Ejemplo 3 por una cantidad equimolecular de 1-amino-2,3-etilenguanidina y después siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 3, a excepción de que la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente, se obtiene (3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-2,3-etilenguanidina, p.f. 249-251°C.

EJEMPLO 6

Hidrocioruro de (3,5-diamino-6-cloropirazinamido)guanidina

El producto anterior se prepara siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 3 a excepción de que el reactivo de aminoguanidina empleado en dicho ejemplo se sustituye por una cantidad equimolecular de 1-amino-3,3-dimetilguanidina. El producto obtenido en forma de su sal de hidrocioruro funde a 279-280°C (desc.).

Sustituyendo la hidrazida de ácido pirazinoico empleada en el Ejemplo 3 por cualquiera de las hidrazidas de ácido pirazinoico identificadas en la Tabla I y después siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 3, se obtiene el correspondiente producto (3-amino-5-NR¹R²-6-cloropirazinamido)-



1 guanidina.

Análogamente, sustituyendo el reactivo guanidina empleado en el Ejemplo 2 por una cantidad equimolecular de aminoguanidina y después siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 2, se obtiene (3,5-diamino-6-bromopirazinamido)guanidina.

De forma análoga, sustituyendo la aminoguanidina empleada en el Ejemplo 3 por una cantidad equimolecular de:

- 10 1-amino-3-metilguanidina,
- 1-amino-3-(2-hidroxi-etil)guanidina,
- 1-amino-3-fenetilguanidina,
- 1-amino-3-bencilguanidina, y
- 1-amino-2,3,3-trimetilguanidina

15 y siguiendo después prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 3, se obtienen respectivamente:

- 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3-metilguanidina,
- 20 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3-(2-hidroxi-etil)guanidina,
- 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3-fenetilguanidina,
- 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3-bencilguanidina, y
- 25

341321



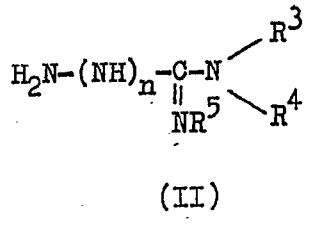
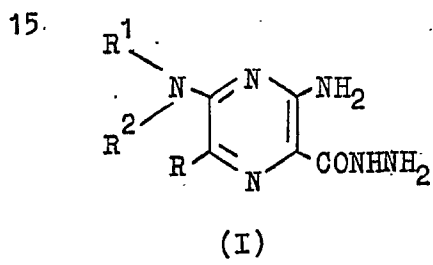
2

- REIVINDICACIONES -

1 1. Un procedimiento para la preparación de pirazinoilgua-
 nidinas y pirazinamidoguanidinas que comprende la reacción
 de una hidrazida de ácido 3,5-diamino-6-halopirazinoi-
 5 co con una guanidina o una aminoguanidina, en presen-
 cia de cloral o bromal, para formar una (3,5-diamino-6-
 halopirazinoil)guanidina o (3,5-diamino-6-halopirazi-
 namido)guanidina.

 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
 en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de
 10 un disolvente miscible con el agua.

 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones
 1 y 2 en el que los reactivos hidrazida de ácido pira-
 zinoico (I) y guanidina o aminoguanidina (II) tienen
 las estructuras siguientes:



20 donde R está seleccionado entre el grupo formado por
 cloro y bromo; R¹ está seleccionado entre el grupo for-
 mado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior y (cicloalquilalquilo) inferior; R² está seleccio-
 nado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo in-
 25 ferior, alqueno inferior y (cicloalquilalquilo) infe



1 rior; R³ está seleccionado entre el grupo formado por
hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior,
fenilalquilo inferior, (halofenil)alquilo inferior,
5 (alquil(inferior)fenil)alquilo inferior, (alcoxi(infe-
rior)fenil)alquilo inferior y piridilalquilo inferior;
R⁴ está seleccionado entre el grupo formado por hidró-
geno, alquilo inferior y fenilalquilo inferior; R⁵ es-
tá seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y
alquilo inferior; y cuando R⁴ y R⁵ son ambos alquilo
10 inferior, pueden estar unidos entre sí para formar una
estructura cíclica con los átomos de nitrógeno a los
que están unidos; y n es un número entero seleccionado
entre 0 y 1.

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones
15 1 ó 2, en el que la hidrazida de ácido 3,5-diamino-6-
cloropirazinoico se hace reaccionar con guanidina para
dar (3,5-diamino-6-cloropirazinóil)guanidina.

5. Un procedimiento según las Reivindicaciones
1 ó 2, en el que la hidrazida de ácido 3,5-diamino-6-
20 cloropirazinoico se hace reaccionar con aminoguanidina
para dar (3,5-diamino-6-cloropirazinamido)guanidina.

6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo del disolvente.
25



2

1 7. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se -
solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
PIRAZINOILGUANIDINAS Y PIRAZINAMIDOGUANIDINAS".

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

Madrid, 2 de Junio de 1.967

10

BERNARDO UNGRIA
p.p.

15

341321

20

25