

541323



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 PIRAZINAMI-
DOGUANIDINAS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-
dense No. 574.921 del 25 de Agosto de
1.966.

IG.



10 A

No. 341.323

1 Este invento se refiere a un nuevo procedimien
to para la preparación de compuestos (3,5-diamino-6-
pirazinoil)guanidina y (3,5-diamino-6-halopirazinami
do)guanidina que poseen propiedades duréticas úti-
5 les, 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
este invento son especialmente útiles en el tratamien-
10 to o control del edema y de otras anormalidades resul-
tantes de la retención de cantidades excesivas de so-
dio y/o fluídos por el organismo animal.

 Se han preparado acilguanidinas y acilaminogua-
nidinas por reacción de ésteres alquílicos de ácidos
15 orgánicos con guanidina o aminoguanidina. Este método
da un rendimiento relativamente bajo del producto de-
seado y pueden producirse cantidades considerables de
subproductos ciclados.

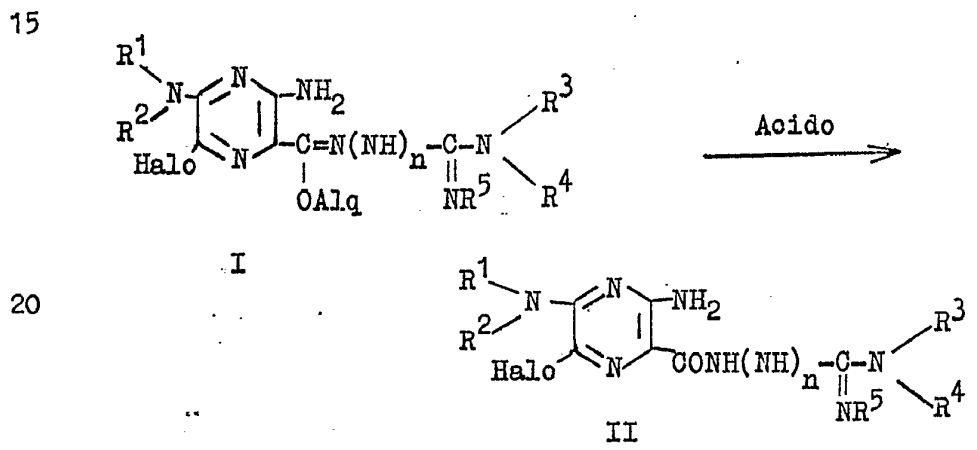
 El nuevo procedimiento de este invento implica
20 la hidrólisis de un éster alquilo de N-amidino-3,5-diami-
no-6-halopirazinimidato o de un éster alquilo de N-guani-
dino-3,5-diamino-6-halopirazinimidato para dar la co-
rrespondiente pirazinoilguanidina o pirazinamidoguani-
dina. La hidrólisis se realiza convenientemente con
25 un ácido mineral 1 N a 6 N, en particular ácido clor-

341323



1 hídrico, bromhídrico o sulfúrico y similares, pero
 con exclusión del ácido nítrico. El volumen de ácido
 utilizado debe ser la cantidad mínima necesaria para
 disolver el material de partida a la temperatura de
 5 reflujo. El producto deseado, pirazinoilguanidina o
 pirazinamidoguanidina, formado cristaliza generalmen-
 te en la solución y puede ser recogido por los méto-
 dos habituales. El producto se obtiene en forma de
 sal del ácido utilizado para la hidrólisis y si se de
 10 sea puede reconstituírse la base libre.

Los compuestos preferidos preparados por el nue-
 vo procedimiento de este invento están representados
 por la estructura II del esquema siguiente, que ilus-
 tra el nuevo procedimiento de este invento:



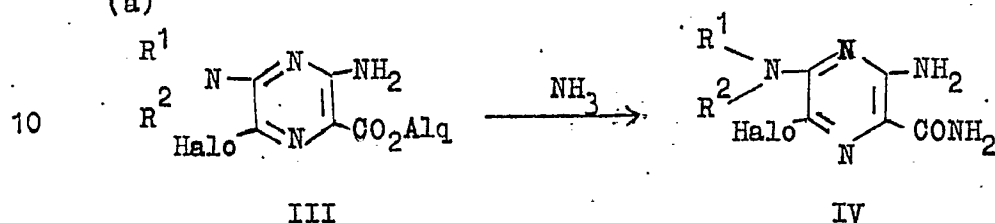
25 Los N-amidino (o guanidino)-3,5-diamino-6-halo-
 pirazinimidatos de alquilo, estructura I anterior,

341323

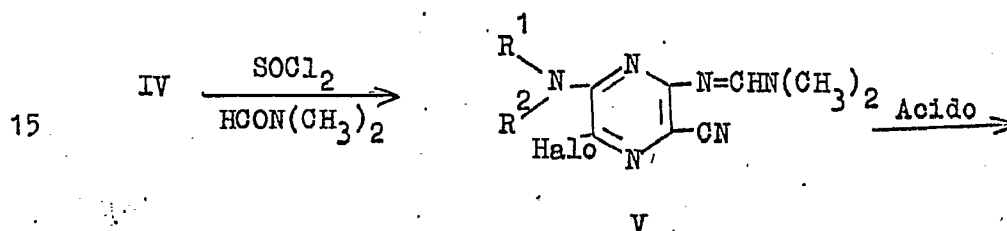


1 son por sí mismos nuevos compuestos que constituyen
otro aspecto de este invento. Estos productos I se
preparan mediante una serie de reacciones a partir
de 3,5-diamino-6-halopirazinoatos de alquilo (III)
5 conocidos. La preparación del producto intermedio I
necesario es ilustrada por los siguientes esquemas
de reacción (a) a (e):

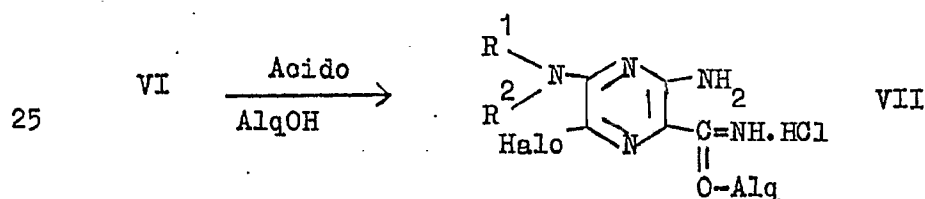
(a)



(b)



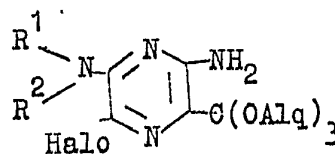
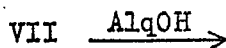
(c)





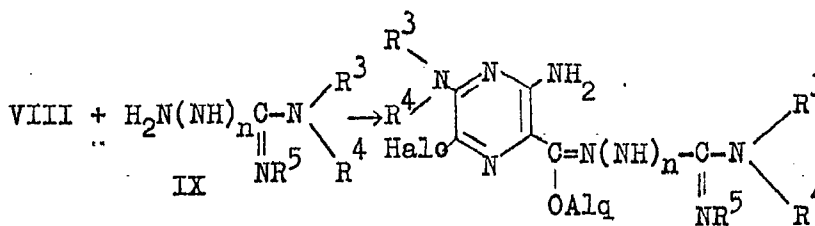
1967

1 (a)



VIII

5 (e)



10

I

Los compuestos VII y VIII en el esquema de reacción anterior también son nuevos compuestos y ellos también representan otro aspecto de este invento.

15

(a) Los productos intermedios 3,5-diamino-6-halopirazinamidas (IV) se preparan convenientemente mediante reacción del 3,5-diamino-6-halopirazinoato de alquilo apropiado (III) con amoníaco. La reacción puede llevarse a cabo utilizando amoníaco líquido a temperaturas ligeramente superiores o inferiores a la ambiente o bien puede disolverse el éster III en un disolvente inerte y pasar amoníaco gaseoso bajo la superficie de la solución.

20

(b) Tratando las 3,5-diamino-6-halopirazinamidas (IV) con cloruro de fosforilo o cloruro de tionilo en

25



1 presencia de dimetilformamida, preferiblemente con ca
lefacción suave, se forman las correspondientes N,N-
dimetil-N'-(3-ciano-5-halo-6-amino-2-pirazinil)forma-
midinas (V), que pueden ser hidrolizadas en presencia
5 de un ácido fuerte orgánico o mineral (como ácido clor
hídrico, sulfúrico, metanosulfónico y similares) para
producir los 3,5-diamino-6-halopirazinonitrilos (VI).

También se ha observado que si R^1 y R^2 son am-
bos hidrógeno en la amida (IV) de partida, en el compues-
10 to intermedio (V) el grupo amino en posición 5 será
-N=CHN(CH₃)₂, pero en el producto (VI) el grupo en po-
sición 5 se convertirá en el grupo amino libre, ya
que la hidrólisis afecta a ambos sustituyentes 3 y 5.

(c) Por reacción de los pirazinonitrilos (VI)
15 con un alcohol inferior, preferiblemente de 1 a 3 áto-
mos de carbono, en condiciones anhidras y en presencia
de cloruro de hidrógeno o de bromuro de hidrógeno ga-
seosos, se convierten en la sal de ácido de 3,5-diami-
no-6-halopirazinimidato de alquilo (VII). En general,
20 el pirazinimidato cristaliza en la mezcla de reacción
y puede separarse de la misma por métodos conocidos.
De preferencia, la reacción se lleva a cabo en presen-
cia de un disolvente, preferiblemente éter absoluto,
éter dibutílico normal, u otros éteres anhidros o dioxa-
25 no, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y simila -



1 res y preferentemente a temperaturas reducidas como,
por ejemplo, 0°C aunque pueden emplearse temperaturas
de hasta 60°C. La reacción se prosigue durante un pe-
riodo comprendido entre 6 horas y varios días o hasta
5 que se ha obtenido un rendimiento suficiente de mate-
rial cristalino. Si se desea, el pirazinimidato puede
ser empleado directamente en la próxima etapa (d) o
bien puede ser secado en un desecador sobre cualquier
agente deshidratante capaz de absorber el cloruro de
10 hidrógeno y el bromuro de hidrógeno gaseosos y des-
pués utilizarlo en la siguiente reacción.

(d) Calentando a reflujo el pirazinimidato (VII)
con un alcohol de 1 a 3 átomos de carbono, y preferi-
blemente el mismo alcohol utilizado en la etapa (c),
15 en condiciones anhidras y en presencia de un disolven-
te del tipo empleado en la etapa (c), se obtiene un
precipitado del 3,5-diamino-6-halo-ortopirazinoato de
trialquilo VIII que puede ser utilizado directamente
en la etapa (e) o puede secarse en la forma descrita
20 más arriba para el producto final de la etapa (c). En
esta reacción se emplean entre 2 y 10 moles aproxima-
mente del alcohol y del orden de 5 volúmenes de disol-
vente sobre el volumen de alcohol utilizado. No obstan-
te, la reacción puede llevarse a cabo sin disolvente,
25 en cuyo caso, es preferible calentar la mezcla de reac-



1 ción a unos 40-60°C y el disolvente se añade una vez
completada la reacción para precipitar cualquier sub-
producto indeseable.

5 Resultará evidente de la discusión anterior que
las etapas (c) y (d) pueden ser combinadas en una so-
la añadiendo una cantidad adicional de alcohol una
vez que ha tenido lugar la primera fase de la reacción.

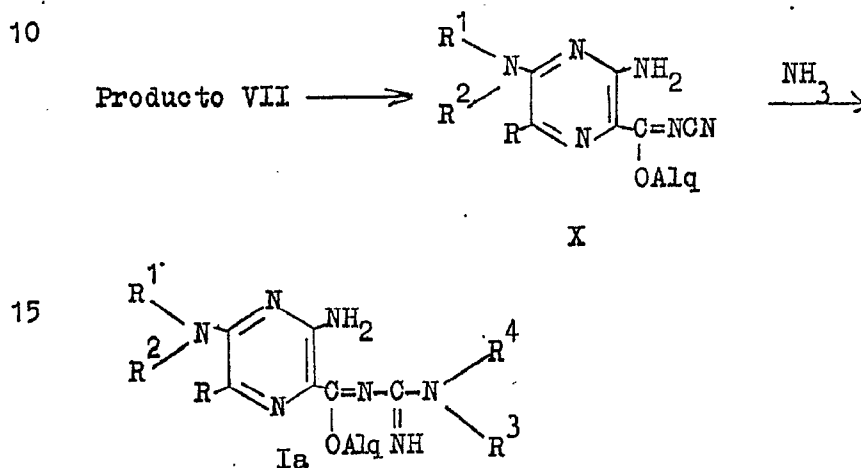
(e) A continuación se hace reaccionar el 3,5-di-
10 amino-6-halo-ortopirazinoato de trialquilo (VIII) con
una guanidina o aminoguanidina (IX) en presencia de un
anhídrido de ácido alcanoico inferior, preferiblemente
de 2 a 4 átomos de carbono, y ventajosamente calentando
hasta el punto de ebullición del anhídrido empleado
en la mezcla de reacción. Se continúa calentando la
15 mezcla de reacción durante 1 hora aproximadamente mien-
tras se separa por destilación el ácido y el éster al-
quílico del ácido formados como subproductos y el resi-
duo obtenido constituye el producto intermedio N-amidi-
no (o guanidino)-3,5-diamino-6-halopirazinimidato de
20 alquilo (I) que se emplea en el nuevo procedimiento de
este invento. El residuo puede ser usado directamente
en la hidrólisis para formar el producto pirazinoil-
guanidina o pirazinamidoguanidina (II) o bien puede se-
carse el residuo y recristalizarlo para obtener el pro-
25 ducto purificado (I). Los reactivos guanidina o amino-

341323



1 guanidina (IX) son compuestos fácilmente asequibles o
pueden ser preparados por métodos descritos en la bi-
bliografía. En la reacción se prefiere la base libre
que puede ser preparada ventajosamente a partir de una
5 sal de la guanidina o aminoguanidina por métodos cono-
cidos.

Otro método que puede ser utilizado para prepara-
rar el producto I (cuando $n = 0$) implica el siguiente
esquema de reacción:



Por tratamiento del 3,5-diamino-6-halopirazinimi-
20 dato de alquilo (VII) con una solución alcohólica an-
hidra de cianamida, o preferiblemente haluro de cianó-
geno en forma de cloruro o bromuro, mientras se añade
lentamente una base tal como un alcóxido inferior de
metal alcalino, preferiblemente metóxido o etóxido de
25 sodio o de potasio, se obtiene N-ciano-3,5-diamino-6-

341323



1967

- 1 halopirazinimidato de alquilo (X). Preferiblemente la
reacción se lleva a cabo en etanol con calefacción, de
preferencia a reflujo, seguido de evaporación del di-
solvente formándose un residuo que es el producto X.
- 5 Tratando el producto X con amoniaco o una amina de es-
tructura HNR^4R^5 se obtiene el producto Ia.

En cada una de las estructuras I a IX utilizadas
para ilustrar los productos empleados en las anteriores
secuencias de reacción, los radicales variables tienen
10 el significado siguiente: halo es halógeno, particular-
mente cloro o bromo; R^1 y R^2 pueden ser grupos iguales
o diferentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo in-
ferior de 1 a 5 átomos de carbono preferiblemente, co-
mo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo o
15 cualquiera de 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, pro-
pargilo o 3-pentenilo y similares, o un grupo (ciclo-
alquilalquilo) inferior preferiblemente de 4 a 8 áto-
20 mos de carbono en el grupo como ciclopropilmetilo,
ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo,
ciclopropiletilo y similares; R^3 representa hidrógeno,
alquilo inferior preferiblemente de 1 a 5 átomos de
carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, bu-
25 tilo, amilo o cualquiera de los grupos alquilo infe-

341323



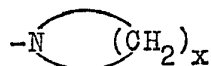
1 riores ramificados de 4 ó 5 átomos de carbono, o gru-
pos alquilo inferior sustituidos de 1 a 5 átomos de
carbono y en particular aquéllos que contienen hidroxi-
lo o un sustituyente heterocíclico como el sustituyen-
5 te piridilo o un sustituyente fenílico, teniendo el fe-
nilalquilo inferior, de preferencia, una porción alquí-
lica de 1 a 2 átomos de carbono y siendo la porción
fenílica no sustituida o sustituida con 1 o más átomos
de halógeno (preferiblemente cloro, bromo o flúor), al-
10 quilo inferior (de 1 a 2 átomos de carbono) y alcoxilo
inferior (de 1 a 2 átomos de carbono); R⁴ es preferi-
blemente hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 5 átomos
de carbono como metilo, etilo, propilo, isopropilo, bu-
tilo, amilo o cualquiera de los grupos alquilo ramifi-
15 cados de 4 ó 5 átomos de carbono, fenilalquilo infe-
rior donde de preferencia la porción alquílica contie-
ne de 1 a 2 átomos de carbono y la porción fenílica no
está sustituida o contiene 1 o más sustituyentes selec-
cionados preferiblemente entre halógeno (de preferen-
20 cia cloro, bromo o flúor), alquilo inferior (de prefe-
rencia de 1 a 2 átomos de carbono) y alcoxilo inferior
(de 1 a 2 átomos de carbono); cuando R³ y R⁴ son ambos
alquilo inferior pueden estar enlazados entre sí para
formar una estructura cíclica con el átomo de nitróge-
25 no al que están unidos, formando con ello un grupo de

341323

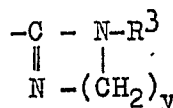


1967

1 estructura



donde preferiblemente x es un número entero de 4 a 7, dando así, por ejemplo, el grupo 1-pirrolidinilo; R^5 es preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo o cualquiera de los grupos alquilo ramificados de 4 ó 5 átomos de carbono; y cuando R^5 y R^4 son ambos alquilo inferior, pueden estar unidos para formar la estructura



donde y es preferiblemente un número entero 2 ó 3; y n es 0 ó 1 y cuando n es 1, R^5 es hidrógeno.

15 Aunque los siguientes ejemplos sirven para ilustrar el nuevo método de este invento, éste no se limita a los compuestos particulares producidos ni a los reactivos o condiciones de reacción empleados en particular, sino que debe entenderse que abarca las modificaciones descritas anteriormente.

EJEMPLO 1

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

Etapa 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 amoníaco líquido en un



1 autoclave de acero inoxidable y la mezcla de reacción
se calienta a 100°C durante 12 horas. Se expulsa el
amoníaco y el producto se saca del autoclave y se re-
cristaliza en metanol para dar un rendimiento del 90 %
5 de 3,5-diamino-6-cloropirazinamida, p.f. 218,5-220,5°C.

Etapa B: Preparación de 3,5-diamino-6-cloropirazinoni-
trilo.

Sobre una suspensión agitada de 0,0115 moles de
3,5-diamino-6-cloropirazinamida en 20 ml de dimetilfor-
10 mamida se añade de una sola vez cloruro de fosforilo
(2,0 ml de exceso). La temperatura de reacción ascien-
de a 80°C y se mantiene en este valor durante 10 mi-
nutos mediante la aplicación de calor externo. A con-
tinuación se separa el disolvente a vacío y el resi-
15 duo se añade sobre 50 ml de agua hirviendo. En pocos
minutos se separa un sólido cristalino amarillo, se en-
fría la solución y el producto se recupera por filtra-
ción dando un rendimiento del 77 % de 3,5-diamino-6-
cloropirazinonitrilo que, después de recristalización
20 en agua, funde a 295°C.

Etapa C: Preparación de hidrocioruro de 3,5-diamino-
6-cloropirazinimidato de etilo

Se hace pasar 1,1 moles de cloruro de hidrógeno
gaseoso a través de una solución de 1 mol del 3,5-di-
25 amino-6-cloropirazinonitrilo en 1,1 moles de etanol



1 absoluto y 500 ml de éter absoluto a 0°C. La solución,
protegida contra la humedad, se almacena a 0°C duran-
te 4 días. El hidrocloreuro de 3,5-diamino-6-cloropira-
zinimidato de etilo que cristaliza se recoge y se libe-
5 ra del cloruro de hidrógeno en exceso en un desecador
de vacío sobre óxido cálcico y carbonato potásico.

Etapa D: Preparación de 3,5-diamino-6-cloro-ortopirazi-
noato de trietilo

Se suspende 1 mol de 3,5-diamino-6-cloropirazi-
10 nimidato de etilo en una solución de 5 moles de etanol
absoluto y 1 litro de éter y se calienta a reflujo du-
rante 24 horas. A continuación se filtra la mezcla de
reacción y el filtrado se concentra a sequedad dando
3,5-diamino-6-cloro-ortopirazinoato de trietilo que se
15 usa directamente en la siguiente etapa.

Etapa E: Preparación de N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-
pirazininimidato de etilo

Se calientan 1 mol de 3,5-diamino-6-cloro-ortopi-
razinoato de trietilo y 1 mol de guanidina en 2 moles
20 de anhídrido acético a 140°C, durante 1 hora, mientras
se separan por destilación los subproductos ácido acé-
tico y acetato de alquilo. El residuo, N-amidino-3,5-
diamino-6-cloropirazininimidato de etilo, se utiliza di-
rectamente en la siguiente etapa sin posterior purifi-
25 cación.

341323



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

Se calienta a reflujo, durante 5 horas, N-amidino-3,5-diamino-6-cloropirazinimidato de etilo con 500
5 ml de ácido clorhídrico 2 N. Al enfriar cristaliza hidrocloreto de (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)guanidina de la solución y se recoge por filtración y se seca, p.f. 293,5°C (desc.).

EJEMPLO 2

10 (3,5-Diamino-6-bromopirazinoil)guanidina

Sustituyendo el 3,5-diamino-6-cloropirazinoato de metilo empleado en el Ejemplo 1, Etapa A, por una cantidad equimolecular de 3,5-diamino-6-bromopirazinoato de metilo siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas A - F,
15 se obtiene hidrocloreto de (3,5-diamino-6-bromopirazinoil)guanidina que, en forma de su base libre, funde a 232,5-235,5°C.

Otros compuestos (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)-
20 guanidina preparados por el procedimiento de este invento están descritos en la tabla siguiente. Los productos se preparan siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, a excepción de que el 3,5-diamino-6-cloropirazinoato de metilo em-
25 pleado en el Ejemplo 1, Etapa A, es sustituido por el

341323



1 éster apropiado III que contiene los sustituyentes R^1
y R^2 definidos en la tabla siguiente. Debe entenderse,
naturalmente, que cuando la definición de los sustituyentes R^1 y R^2 indica que se requiere el mismo
5 éster empleado en el Ejemplo 1, Etapa A, no se introduce ningún cambio en este reactivo. Análogamente, en
lugar del reactivo guanidina empleado en el Ejemplo 1, Etapa E, se emplea el reactivo guanidina IX que contiene los sustituyentes identificados para las variables R^3 , R^4 y R^5 descritas en la tabla siguiente. Todos los reactivos restantes y las condiciones de reacción para la preparación de los productos son iguales a los descritos en el Ejemplo 1, Etapas A-F, aunque pueden introducirse las modificaciones descritas anteriormente en las diversas etapas para dar finalmente
10 la (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)guanidina deseada que posee la estructura II definida en la tabla siguiente.

20

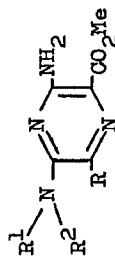
25

341323

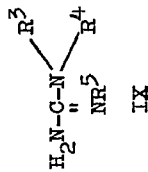
341323

341323

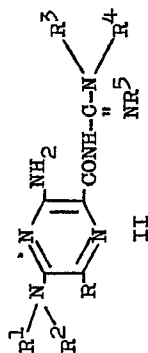
TABLA



III



IX



II

p.f. gC(d) del producto final •

R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	p.f. gC(d) del producto final •
Cl	H	H	CH ₃	H	H	252-254
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 -	H	HCl 274,5
Cl	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH	H	H	HCl 228,5-229,5
Cl	H	H	-CH ₂ -	H	H	215-216
Cl	H	H	-CH ₂ -	H	H	220-223
Cl	H	H	-CH ₂ -	H	H	216-219,5
Cl	H	H	-CH ₂ -	H	H	210-212
Cl	H	H	-CH ₂ -	H	H	175,5-179,5
Cl	H	H	-CH ₂ -	H	H	220-222
Cl	H	H	CH ₃	H	H	152-160
Cl	H	H	-CH-	H	H	219-221,5
Cl	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	2HCl 280,5-283,5
Cl	H	H	-CH ₂ -	H	H	222,5-223,5
Cl	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	H	> 300
Cl	H	-i-Pr	CH ₃	H	H	238,5-240
Cl	H	-i-Pr	CH ₃	CH ₃	H	HCl.hemihidrato 185-186
Cl	H	-i-Pr	-CH ₂ CH ₂ OH	H	H	

10

15

20

25

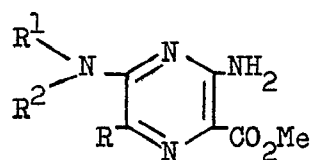
30

341323

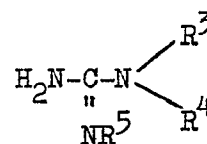
TABLE

1

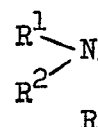
5



III

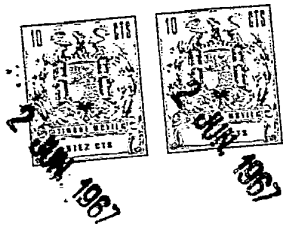


IX

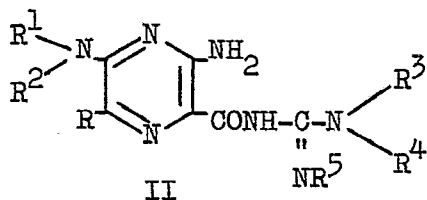


	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
10	Cl	H	H	CH ₃	H
	Cl	H	H	CH ₃	CH ₃
	Cl	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
	Cl	H	H	CH ₃	-CH ₂ -
	Cl	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH	H
15	Cl	H	H	-CH ₂ -	H
	Cl	H	H	-CH ₂ -	H
	Cl	H	H	-CH ₂ -	H
	Cl	H	H	-CH ₂ -	H
	Cl	H	H	-CH ₂ -	H
20	Cl	H	H	-CH ₂ -	H
	Cl	H	H	-CH ₂ -	H
	Cl	H	H	-CH ₂ -	H
	Cl	H	H	-CH ₂ -	H
	Cl	H	H	-CH ₂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

341323



TABLA



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

341323

341323



TABLA (continuación)



R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	p.f. gO(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

341323

TABLA (continuación)

1

	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
10	Cl	H	CH ₂ - 	H	H
	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
15	Cl	CH ₃	-iPr	CH ₃	CH ₃
	Cl	Et	Et	CH ₃	CH ₃

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

20

25

30

341325



IA (continuación)

3	R ⁴	R ⁵	p.f. °C(d) del producto final *
	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

indique otra cosa



2

1

EJEMPLO 3

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

Sustituyendo la guanidina empleada en el Ejemplo 1, Etapa E, por una cantidad equimolecular de aminoguanidina y después siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en la Etapa E del Ejemplo 1, se obtiene N-guanidino-3,5-diamino-6-cloropirazinimidato de etilo. A continuación se calienta a reflujo este producto con 500 ml de ácido sulfúrico 1 N durante unas 5 horas. Al enfriar, cristaliza de la solución hidrocloreuro de (3,5-diamino-6-cloropirazinamido)guanidina, que se recoge por filtración y se seca. El producto funde a 281-282°C (desc.).

15

EJEMPLO 4

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

Este producto se prepara siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas E y F, pero utilizando 3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinoato de trietilo y aminoguanidina en lugar del pirazinoato y de la guanidina empleados en el Etapa E del Ejemplo 1. El producto obtenido, en forma de su base libre, funde a 221°C (desc.).

25

341323



1

EJEMPLO 5Hidrocloruro de 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-
3,3-dimetilguanidina

El producto anterior se prepara siguiendo prác-
5 ticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejem-
plo 3, a excepción de que el reactivo aminoguanidina
empleado en dicho ejemplo se sustituye por una canti-
dad equimolecular de 1-amino-3,3-dimetilguanidina. El
producto obtenido en forma de hidrocloruro funde a
10 279-280°C (desc.).

Sustituyendo el 3,5-diamino-6-cloropirazinoato
de metilo empleado en la Etapa A del Ejemplo 1 por
los 3-amino-5-NR¹R²-6-cloropirazinoatos de metilo (III)
identificados en la tabla y siguiendo después el mis-
15 mo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas A-D,
se obtienen los correspondientes 3-amino-5-NR¹R²-6-
cloro-ortopirazinoatos de trietilo.

Haciendo reaccionar los ortopirazinoatos así
obtenidos con aminoguanidina prácticamente por el mis-
20 mo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa E,
y después hidrolizando el producto así obtenido por el
método descrito en la Etapa F del Ejemplo 1, se obtie-
nen las correspondientes (3-amino-5-NR¹R²-6-cloropira-
zinamido)guanidinas en las que los sustituyentes R¹ y
25 R² son los identificados en la tabla.

341323



1 Análogamente, sustituyendo el reactivo guani-
dina empleado en el Ejemplo 2 por una cantidad equi-
molecular de aminoguanidina y siguiendo después prác-
ticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejem-
5 plò 2, se obtiene (3,5-diamino-6-bromopirazinamido)-
guanidina.

De forma semejante, sustituyendo la aminoguanidi-
na empleada en el Ejemplo 3 por una cantidad equimo-
lecular de

- 10 1-amino-3-metilguanidina
1-amino-3-(2-hidroxietil)guanidina
1-amino-3-fenetilguanidina
1-amino-3-bencilguanidina
1-amino-2,3-etilenguanidina y
15 1-amino-3,3-dimetilguanidina

y siguiendo después prácticamente los mismos procedi-
mientos descritos en el Ejemplo 3 se obtienen, respec-
tivamente,

- 20 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3-metilgua-
nidina
1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3-(2-hidro-
xietil)guanidina
1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3-fenetil-
guanidina
25 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3-bencil-

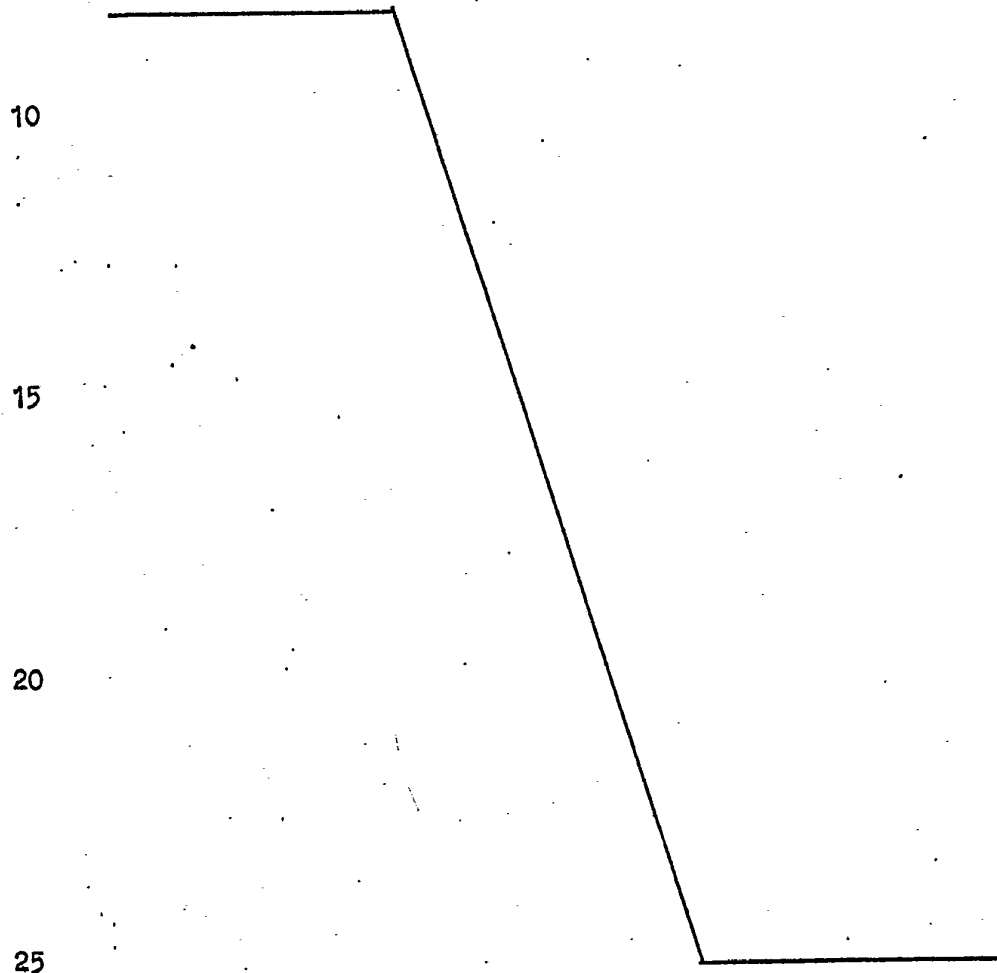


1 guanidina

1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-2,3-etilen-
guanidina y

5 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3,3-dimetil-
guanidina

En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita, recaerá sobre las siguientes:





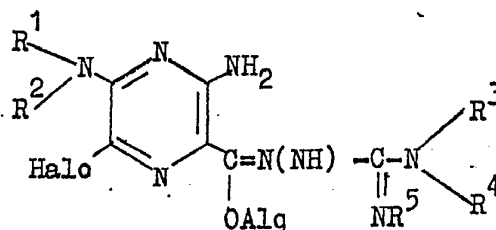
- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la preparación de pirazinoilguanidinas y pirazinamidoguanidinas en el que un producto seleccionado entre un N-amidino-3,5-diamino-6-halopirazinimidato de alquilo y un N-guanidino-3,5-diamino-6-halopirazinimidato de alquilo se hidroliza por tratamiento con un ácido mineral fuerte para formar la correspondiente (3,5-diamino-6-halopirazinoil)guanidina y (3,5-diamino-6-halopirazinamido)guanidina respectivamente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la hidrólisis se realiza calentando moderadamente la mezcla de reacción.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el reactivo pirazinimidato tiene la estructura

15



20 donde Halo está seleccionado entre el grupo formado por cloro y bromo; R¹ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior y (cicloalquilalquilo)inferior; R² está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior y (cicloalquilalquilo)

25

341323



1967

1 inferior; R³ está seleccionado entre el grupo forma-
do por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo
inferior, fenilalquilo inferior, (halofenil)alquilo
inferior, (alquil(inferior)fenil)alquilo inferior,
5 (alcoxi(inferior)fenil)alquilo inferior y piridil-
alquilo inferior; R⁴ está seleccionado entre el gru-
po formado por hidrógeno, alquilo inferior y fenil-
alquilo inferior; R⁵ está seleccionado entre el gru-
po formado por hidrógeno y alquilo inferior; y cuan-
do R⁴ y R⁵ son ambos alquilo inferior, pueden estar
10 enlazados entre sí para formar una estructura cícli-
ca con los átomos de nitrógeno a los que están uni-
dos; y n es un número entero seleccionado entre 0 y
1; y Alq es alquilo inferior.

15 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que el N-amidino-3,5-diamino-6-cloropirazinimi-
dato de alquilo se hidroliza para formar (3,5-diamino-6-cloro-
pirazinoil)guanidina.

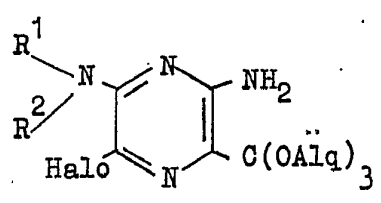
20 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que el N-guanidino-3,5-diamino-6-cloropirazini-
mídato de alquilo se hidroliza para formar (3,5-diamino-6-cloro-
pirazinamido)guanidina.

25 6. Un procedimiento para la preparación de pira-
zinoilguanidinas y pirazinamidoguanidinas en el que se
calientan moderadamente un ortopirazinoato de estructura

341323



1

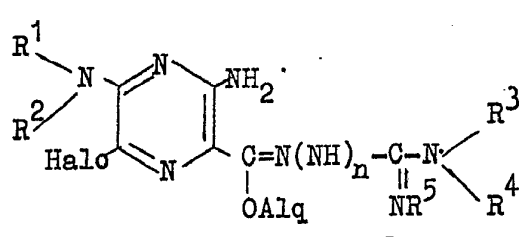


5

y una guanidina de estructura $\text{H}_2\text{N}(\text{NH})_n - \overset{\text{R}^3}{\underset{\text{NR}^5}{\text{C}}} - \text{N} - \text{R}^4$

en un anhídrido de ácido alcanoico inferior, para formar un producto de estructura

10



15

donde Halo, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, n y Alq. tienen el significado atribuido en la Reivindicación 3.

20

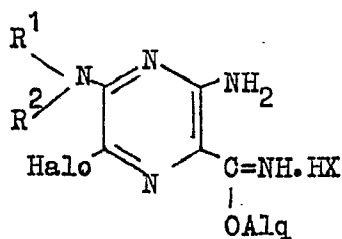
7. Un procedimiento según la Reivindicación 6 en el que se emplean 3,5-diamino-6-cloro-ortopirazinoato de trialquilo y guanidina para dar N-amidino-3,5-diamino-6-cloropirazinimidato de alquilo.

25

8. Un procedimiento para la preparación de pirazinoilguanidinas y pirazinamidoguanidinas en el que se calientan moderadamente un 3,5-diamino-6-halo-pirazinimidato de alquilo de estructura

341323

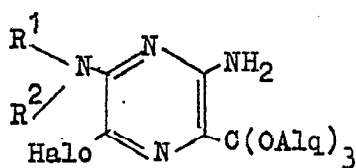
1



5

y un alcohol inferior para formar un ortopirazinoato de estructura

10



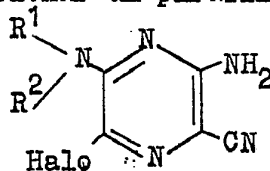
donde Halo, R¹ y R² tienen el significado atribuido a cada uno de ellos en la Reivindicación 3 y X está seleccionado entre cloruro y bromuro.

15

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8 en el que se emplea un hidrohaluro de 3,5-diamino-6-cloropirazinimidato de alquilo para dar 3,5-diamino-6-cloro-ortopirazinoato de trialquilo.

20

10. Un procedimiento para la preparación de pirazinoilguanidinas y pirazinamidoguanidinas en el que se hace reaccionar un pirazinonitrilo de estructura



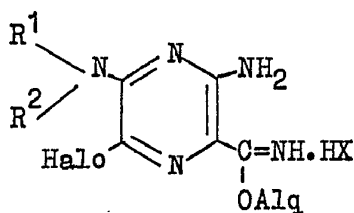
25

341323



1 y un alcohol inferior, en presencia de cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno gaseosos, a una temperatura comprendida entre unos 0°C y 60°C, para formar un pirazininimidato de estructura

5

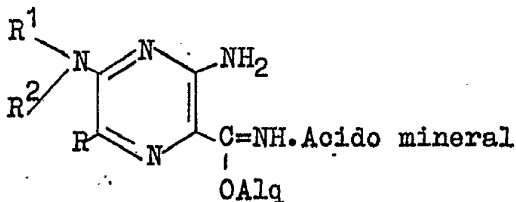


10 donde Halo, R¹ y R² tienen el significado atribuido a cada uno de ellos en la Reivindicación 3 y X está seleccionado entre cloruro y bromuro.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 10, en el que se emplea 3,5-diamino-6-cloropirazinonitrilo para formar 3,5-diamino-6-cloropirazinimidato de alquilo.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 6, en el que en una modificación se hace reaccionar un producto VII de estructura

20



25

341323



1967

1- con un agente seleccionado entre cianamida y haluro
de cianógeno, en presencia de un alcohol anhidro mien-
tras se añade lentamente una base, para formar el N-
ciano-3-amino-5-NR¹R²-6-R-pirazinimidato de alquilo
5 inferior en el que en cada uno de los productos ante-
riores las variables R, R¹ y R² tienen el significa-
do atribuido a cada una de ellas en la Reivindicación
3.

10 13. Un procedimiento según la Reivindicación 12,
en el que el reactivo VII es la sal de ácido de 3,5-
diamino-6-cloropirazinimidato de alquilo para formar
N-ciano-3,5-diamino-6-cloropirazinimidato de alquilo.

15 14. 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".

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

20

Madrid, 2 de Junio de 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.p.

25


341323