

341324



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: M E R G 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. 574.922 del 25 de Agosto de  
1.966.

-----

IG.



1           Este invento se refiere a un nuevo procedimiento  
para la preparación de compuestos (3,5-diamino-6-cloro  
pirazinoil)guanidina y (3,5-diamino-6-cloropirazinami-  
do)guanidina que poseen propiedades diuréticas útiles  
5   pero, lo que es más importante, aumentan selectivamen-  
te la excreción de iones sodio y cloro, mientras supri-  
men la excreción de potasio. Los productos preparados  
por el nuevo procedimiento de este invento son especial-  
mente útiles en el tratamiento o control del edema y  
10 otras anomalías resultantes de la retención de can-  
tidades excesivas de sodio y/o fluidos por el organismo  
animal.

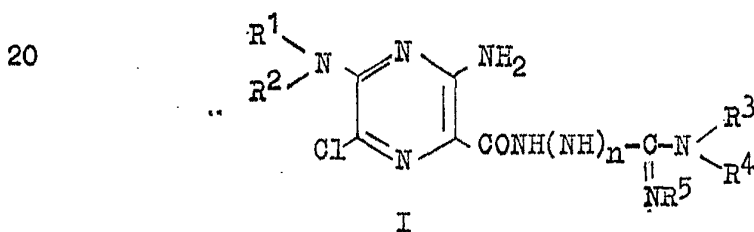
          El nuevo procedimiento de este invento implica la  
cloración de un compuesto (3,5-diaminopirazinoil)guani-  
15 dina o (3,5-diaminopirazinamido)guanidina. Este nuevo  
procedimiento constituye un método sencillo y muy econó-  
mico de producir un grupo importante de productos diuré-  
ticos o natriuréticos.

          El nuevo procedimiento de este invento se lleva a  
20 cabo convenientemente preparando una solución del produc-  
to (3,5-diaminopirazinoil)guanidina o (3,5-diaminopirazi-  
namido)guanidina en un disolvente acuoso u orgánico, co-  
mo mezclas de agua y ácido acético, o de agua y dioxano,  
acetonitrilo, ácido fórmico y similares. A continuación  
25 se hace pasar cloro gaseoso a través de la solución así



1 preparada durante un tiempo suficiente para asegurar la  
 cloración del material de partida. La cloración se favo  
 rece agitando intensamente la mezcla de reacción duran  
 te la adición del cloro. En algunos casos y bajo cier  
 5 tas condiciones de reacción, el cloro se adiciona a uno  
 o más de los grupos amino del material de partida y, si  
 se desea, estos cloros pueden separarse tratando el pro  
 ducto clorado con bisulfito sódico o algún agente reduc  
 tor análogo que eliminará todos los átomos de cloro ex  
 10 cepto el introducido en la posición 6 del material de  
 partida. Los productos de reacción se aislan del medio  
 de reacción por métodos convencionales.

Aunque el nuevo método de este invento puede ser  
 utilizado para producir prácticamente cualquier (3,5-di  
 15 amino-6-cloropirazinoil)guanidina o (3,5-diamino-6-clo  
 ropirazinamido)guanidina, la reacción es particularmen  
 te adecuada para la preparación de productos de la si  
 guiente fórmula estructural:



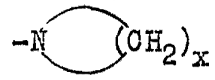
25 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser grupos iguales o diferentes se  
 leccionados entre hidrógeno, alquilo inferior, preferi-



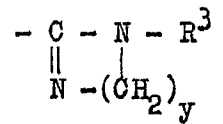
1 blemente de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo,  
propilo, isopropilo, butilo, amilo o cualquiera de los  
grupos alquilo ramificados de 4 o 5 átomos de carbono,  
o un fenilalquilo inferior, de preferencia de 1 o 2 áto  
5 mos de carbono en la porción alquílica; R<sup>3</sup> representa  
hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono,  
como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo,  
o cualquiera de los grupos alquilo inferiores ramifica-  
dos de 4 o 5 átomos de carbono, o grupos alquilo infe-  
10 rior sustituidos de 1 a 5 átomos de carbono, en particu  
lar aquéllos que contienen hidroxilo o un sustituyente  
heterocíclico como pirridilo o un sustituyente fenílico,  
teniendo el fenilalquilo inferior, de preferencia, una  
porción alquílica de 1 a 2 átomos de carbono y siendo la  
15 porción fenílica no sustituida o sustituida con uno o  
más átomos de halógeno (preferiblemente cloro, bromo o  
flúor), alquilo inferior (de 1 a 2 átomos de carbono)  
y/o alcoxilo inferior (de 1 a 2 átomos de carbono); R<sup>4</sup>  
es de preferencia hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 5  
20 átomos de carbono como metilo, etilo, propilo, isopropi  
lo, butilo, amilo o cualquiera de los grupos alquilo ra  
mificados de 4 o 5 átomos de carbono, fenilalquilo infe  
rior donde la porción alquílica tiene preferiblemente de  
1 a 2 átomos de carbono y la porción fenílica está sin  
25 sustituir o contiene uno o más sustituyentes selecciona-



1 dos preferiblemente entre halógeno (de preferencia, clo  
 ro, bromo o flúor), alquilo inferior (de preferencia de  
 1 a 2 átomos de carbono) y/o alcoxilo inferior (de 1 a  
 2 átomos de carbono); cuando R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos alquilo  
 5 inferior pueden estar ligados entre sí para formar una  
 estructura cíclica con el átomo de nitrógeno al que es-  
 tán unidos, formando un grupo de estructura



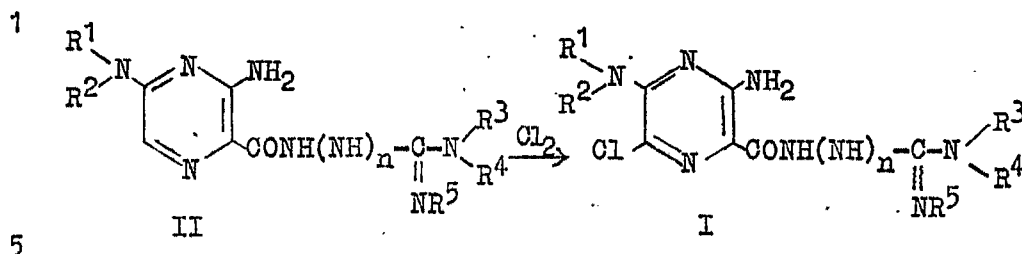
donde x es preferiblemente un número entero de 4 a 7,  
 10 dando así, por ejemplo, el grupo pirrolidinilo; R<sup>5</sup> es  
 de preferencia hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 5 áto  
 mos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo,  
 butilo, amilo o cualquiera de los grupos alquilo ramifi-  
 cados de 4 o 5 átomos de carbono; y cuando R<sup>5</sup> y R<sup>4</sup> son  
 15 ambos alquilo inferior pueden estar unidos para formar  
 la estructura



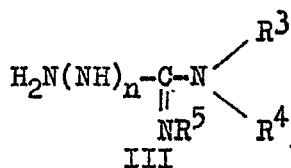
donde y es preferiblemente el número entero 2 o 3; y n  
 20 es 0 o 1.

El nuevo procedimiento de este invento puede ser  
 ilustrado por el siguiente esquema de reacción donde los  
 radicales variables tienen el significado asignado a ca-  
 da uno de ellos anteriormente.

25



Los materiales de partida (II) son, en su mayor parte, compuestos conocidos o pueden prepararse por re-  
 acción de un éster alquílico inferior de 3-amino-5-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>  
 pirazinoato con la guanidina o aminoguanidina deseadas,  
 10 de estructura



donde los radicales variables n, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el  
 15 significado indicado anteriormente. Los reactivos guani-  
 dina o aminoguanidina (III) son compuestos fácilmente  
 asequibles o pueden ser preparados por métodos descritos  
 en la bibliografía. En la reacción de guanidina o amino-  
 guanidina con pirazinoato se prefiere la base libre, que  
 20 puede ser preparada ventajosamente in situ a partir de  
 una sal de la guanidina o de la aminoguanidina por méto-  
 dos conocidos.

Aunque los siguientes ejemplos ilustran el procedi-  
 miento de esta invención, debe entenderse que no deben  
 25 considerarse como limitativos de la misma a los productos

341324



JUN 1967

1 particulares preparados ni a las reacciones particulares  
descritas, sino que deben considerarse simplemente como  
ilustrativos de una realización particular del invento  
comprendida dentro de los límites de las condiciones de  
5 reacción y de los productos descritos más arriba.

#### EJEMPLO 1

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

##### Etapa A: Preparación de (3,5-diaminopirazinoil)guanidina

Se hace pasar nitrógeno seco a través de 2 litros  
10 de alcohol absoluto y a continuación se agregan 0,6 mo-  
les de sodio limpio. Después se añaden, con agitación,  
0,6 moles de hidrocioruro de guanidina. Una vez completa  
da la precipitación de cloruro sódico, la mezcla se fil-  
tra en atmósfera de nitrógeno y en condiciones anhidras.  
15 Se añaden 0,6 moles de 3,5-diaminopirazinoato de metilo,  
con agitación, sobre el filtrado y la mezcla se calienta  
a 60°C y después se deja enfriar a la temperatura ambien-  
te espontáneamente. Se recoge el precipitado, se lava con  
etanol y se seca para dar (3,5-diaminopirazinoil)guanidi-  
20 na, p.f. 286-288°C.(desc.).

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

Se calienta a 40°C una mezcla de 3 litros de agua,  
750 ml de ácido acético y 0,6 moles de (3,5-diaminopirazi-  
25 noil)guanidina. Mientras se agita intenseamente el medio



1967

1 reaccionante, se hacen pasar unos 140 g de cloro gaseoso  
a través de la solución, a lo largo de un periodo de unos  
30 minutos. El precipitado que se forma al enfriar se re-  
coge y se agita con una solución de 150 g de bisulfito só-  
5 dico en 1 litro de agua. Después de media hora aproximada-  
mente, se recoge el precipitado, se lava con agua y se se-  
ca para dar (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)guanidina, p.f.  
240,5-241,5°C (desc.).

#### EJEMPLO 2

10 (3-Amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinoil)guanidina

Sustituyendo el pirazinoato empleado en el Ejemplo  
1, Etapa A, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-  
dimetilaminopirazinoato de metilo y empleando después  
prácticamente las mismas condiciones y los mismos reacti-  
15 vos del Ejemplo 1, Etapa A, se obtiene (3-amino-5-dimetil-  
aminopirazinoil)guanidina, p.f. 224-225°C (desc.). Cloran-  
do este producto por el procedimiento descrito en el Ejem-  
plo 1, Etapa B, se obtiene (3-amino-5-dimetilamino-6-pira-  
zinoil)guanidina, p.f. 216-217°C (desc.).

20 EJEMPLO 3

(3-Amino-5-bencilamino-6-cloropirazinoil)guanidina

Sustituyendo el éster empleado en el Ejemplo 1, Eta-  
pa A, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-bencil-  
aminopirazinoato de metilo y siguiendo después prácticamen-  
25 te el mismo procedimiento y empleando los mismos reactivos

341324



1967

1 del Ejemplo 1, Etapa A, se obtiene (3-amino-5-bencil-aminopirazinoil)guanidina, p.f. 231-233°C (desc.). Es  
te producto puede ser clorado prácticamente por el  
mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B,  
5 para dar (3-amino-5-bencilamino-6-cloropirazinoil)guanidina.

#### EJEMPLO 4

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

Este producto se prepara siguiendo prácticamente  
10 los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A y B, a excepción de que en lugar de la guanidina empleada en la Etapa A se utiliza una cantidad equimolecular de aminoguanidina. La (3,5-diamino-6-cloropirazinamido)guanidina así obtenida, en forma de su  
15 sal de hidrocioruro, funde a 281-282°C,

#### EJEMPLO 5

##### (3-Amino-5-dimetilamino-6-pirazinamido)guanidina

Este producto se prepara siguiendo prácticamente  
los mismos procedimientos descritos en el Ejemplo 2, a  
20 excepción de que en lugar de la guanidina empleada en dicho Ejemplo, se utiliza una cantidad equimolecular de aminoguanidina. La (3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinamido)guanidina así obtenida funde a 221°C.

25

- 9 - 341324



EJEMPLO 6

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

Este producto se prepara siguiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 3, a excepción de que el reactivo guanidina es sustituido por aminoguanidina y se obtiene (3-amino-5-bencilamino-6-cloropirazinamido)guanidina.

Sustituyendo el reactivo aminoguanidina empleado en los Ejemplos 4, 5 y 6 por una cantidad equimolecular de

- 1-amino-3-metilguanidina
- 1-amino-3-(2-hidroxietyl)guanidina
- 1-amino-3-fenetylguanidina
- 1-amino-3-bencilguanidina
- 1-amino-2,3-etilenguanidina y
- 1-amino-3,3-dimetilguanidina

y siguiendo después prácticamente los mismos procedimientos y utilizando las mismas sustancias reaccionantes, reactivos y condiciones de reacción descritos en los Ejemplos 4, 5 y 6, se obtiene

(a) empleando las condiciones del Ejemplo 4:

- 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3-metilguanidina
- 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3-(2-hidroxietyl)guanidina
- 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3-fenetylguanidina
- 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3-bencilguanidina



- 1 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-2,3-etilenguanidina y
- 1-(3,5-diamino-6-cloropirazinamido)-3,3-dimetilguanidina;
- 5 (b) empleando las condiciones del Ejemplo 5:
- 1-(3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinamido)-3-metilguanidina
- 1-(3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinamido)-3-(2-hidroxi-etil)guanidina
- 10 1-(3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinamido)-3-fenetilguanidina
- 1-(3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinamido)-3-bencilguanidina
- 1-(3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinamido)-2,3-etilenguanidina y
- 15 1-(3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinamido)-3,3-dimetilguanidina;
- (c) empleando las condiciones del Ejemplo 6:
- 1-(3-amino-5-bencilamino-6-cloropirazinamido)-3-metilguanidina
- 20 1-(3-amino-5-bencilamino-6-cloropirazinamido)-3-(2-hidroxi-etil)guanidina
- 1-(3-amino-5-bencilamino-6-cloropirazinamido)-3-fenetilguanidina
- 25 1-(3-amino-5-bencilamino-6-cloropirazinamido)-3-bencil-



1           guanidina  
1-(3-amino-5-bencilamino-6-cloropirazinamido)-2,3-eti-  
          lenguanidina y  
1-(3-amino-5-bencilamino-6-cloropirazinamido)-3,3-di-  
5           metilguanidina

En la siguiente Tabla se identifican otros produc-  
tos que pueden ser preparados por el procedimiento de  
este invento. El método empleado para la preparación de  
estos compuestos consiste en clorar el reactivo (3,5-di-  
10 aminopirazinoil)guanidina o -aminoguanidina (II) por el  
procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa B. La pi-  
razinoilguanidina o pirazinamidoguanidina (II) propia-  
mente dichas se preparan siguiendo el procedimiento des-  
crito en el Ejemplo 1, Etapa A, en el que el reactivo  
15 guanidina es sustituido por el reactivo guanidina o ami-  
noguanidina (III) identificado en la Tabla. En todos  
los restantes aspectos, los reactivos y condiciones de  
reacción son los mismos descritos en el Ejemplo 1, Eta-  
pas A y B.

20           --

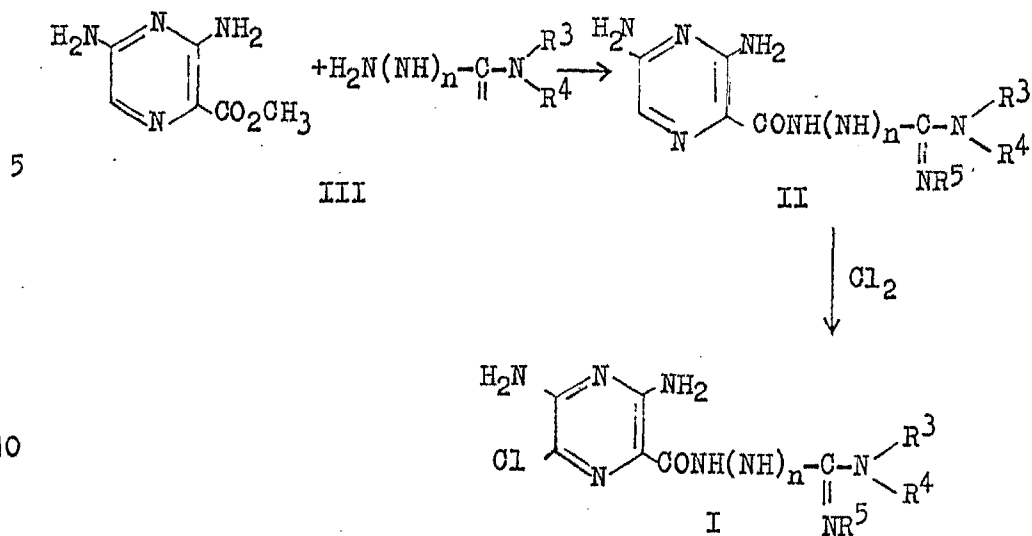
25

341324



TABLA

1



n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	p.f. °C (desc.) del producto I *
0	CH <sub>3</sub>	H	H	252-254
15	0	CH <sub>3</sub>	H	295
0	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	265
0	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	H	274,5 (HCl)
0	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	H	228,5-229,5 (HCl)
0	-CH <sub>2</sub> -	H	H	215-216
20	0	-CH <sub>2</sub> -	H	220-223
0	-CH <sub>2</sub> -	H	H	216-219,5
0	-CH <sub>2</sub> -	H	H	210-212
0	-CH <sub>2</sub> -	H	H	175,5-179,5

25

341324



1

TABLA (Continuación)

n	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	p.f. °C (deso.) del producto I *
5	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---} \\   \\ \text{---} \text{C}_6\text{H}_3 \text{---} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	220-222
0	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{---CH---} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	H	152-160
0	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_5$	H	H	219-221,5
0	$\text{---CH}_2\text{---} \text{C}_6\text{H}_5$	H	H	280,5-283,5 (2HCl)
10	H.	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$		225,5-223,5
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	279-280

\*

El punto de fusión se da para la base libre, a menos que se indique otra cosa

15

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

20

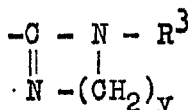
25

341324





1 no, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, fenilal  
 quilo inferior, halofenilalquilo inferior, alquil(infe-  
 5 rior)fenilalquilo y alcoxi(inferior)fenilalquilo; R<sup>4</sup>  
 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno,  
 alquilo inferior, fenilalquilo inferior, halofenilalqui-  
 lo inferior, alquil(inferior)fenilalquilo y alcoxi(infe-  
 10 rior)fenilalquilo; R<sup>5</sup> está seleccionado entre el grupo  
 formado por hidrógeno y alquilo inferior; y cuando R<sup>4</sup> y  
 R<sup>5</sup> son ambos alquilo inferior pueden estar unidos para  
 formar la estructura



donde  $y$  es el número entero 2 ó 3; y  $n$  vale 0 ó 1.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, en  
 15 el que la (3,5-diaminopirazinoil)guanidina se clora pa-  
 ra dar (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)guanidina.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 6,  
 en el que la (3-amino-5-dimetilaminopirazinoil)guanidi-  
 na se clora para dar (3-amino-5-dimetilamino-6-cloropi-  
 20 razinoil)guanidina.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 3,  
 en el que la (3,5-diaminopirazinamido)guanidina se clo-  
 ra para dar (3,5-diamino-6-cloropirazinamido)guanidina.

8. Se reivindica por último como objeto sobre el  
 25 que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-



1 ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRAZINO-  
ILGUANIDINAS Y PIRAZINAMIDOGUANIDINAS".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva que consta de dieciseis  
te páginas mecanografiadas.

Madrid, 2 de Junio de 1.967

BERNARDO UNGRIA  
p.p.

*[Handwritten signature]*

10

15

20

25

341324