



Núm. 347.150

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,  
New Jersey, Estados Unidos.-

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRAZINOILGUANIDINAS"

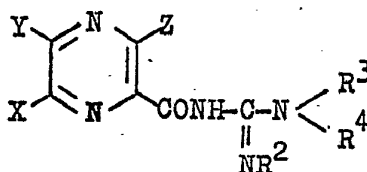
Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense n<sup>o</sup> 594.996 del 17 de noviembre de 1.966.

gc.-



NOV. 1967

1 Este invento se refiere a compuestos pirazino- cos que pueden ser representados por la siguiente fórmu  
la estructural:



y sales de adición con ácidos de los mismos, farmacéu-  
ticamente aceptables, especialmente las sales de hidro-  
cloruro, donde

10

X representa

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno como cloro, bromo y yodo,
- (c) alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono,
- (d) cicloalquilo inferior de 3 a 6 átomos de car-  
bono y
- (e) arilo mononuclear, especialmente fenilo, sus-  
tituido o sin sustituir, de preferencia sus-  
tituido con un halógeno como cloro o bromo;

15

20 Y representa

- (a) hidrógeno,
- (b) hidroxilo,
- (c) alcoxilo inferior de 1 a unos 5 átomos de car-  
bono,
- (d) alquiltio inferior de 1 a unos 3 átomos de car

25



1967

1

bono,

(e) alquilo inferior de 1 a unos 5 átomos de carbono,

5

(f)  $\omega, \omega, \omega$ -trifluoralquilo inferior, como trifluorometilo, trifluoretilo y similares,

(g) cicloalquilo inferior de 3 a 6 átomos de carbono,

(h) arilo mononuclear, preferiblemente fenilo y

10

(i)  $N \begin{cases} R^5 \\ R^6 \end{cases}$  donde

$R^5$  representa

(1) hidrógeno y

(2) alquilo inferior de 1 a unos 5 átomos de carbono;

15

$R^6$  representa

(1) hidrógeno,

(2) alquilo inferior de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono y

20

(3) alquilo inferior sustituido (de 1 a 6 carbonos) conteniendo uno o más sustituyentes tales como

(a) hidroxilo,

(b) alcóxilo, preferiblemente de hasta

25

3 átomos de carbono,



- 1 (c) trifluormetilo,
- (d) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- 5 (e) anillo mononuclear, preferiblemente fenilo, sin sustituir o sustituido por ejemplo con
- (1) alquilo inferior,
- (2) halógeno, como cloro, bromo, yodo y flúor y
- 10 (f) un sustituyente heterocíclico, especialmente un heterociclo de 5 o 6 miembros conteniendo oxígeno o nitrógeno, como furilo y piridilo,
- 15 (4) alqueno inferior de 2 a unos 5 átomos de carbono,
- (5) alquino inferior de 3 a unos 5 átomos de carbono,
- (6) cicloalquilo inferior de 3 a 6 átomos de carbono,
- 20 (7) anillo, especialmente fenilo,
- (8) cuando  $R^5$  y  $R^6$  representan cada uno de ellos alquilo inferior, pueden estar ligados entre sí para formar una estructura cíclica con el átomo de nitrógeno al que están unidos, en particular un ani-
- 25



- 1 llo de 5 a 8 miembros, ventajosamente  
1-pirrolidinilo, piperidino, hexahidro-  
1-azepinilo, octahidro-1-azocinilo y si  
milares y
- 5 (9) cuando  $R^5$  y  $R^6$  representan cada uno de  
ellos alquilo inferior pueden estar li-  
gados entre sí a través de otro átomo de  
nitrógeno para formar una estructura cí-  
clica con el átomo de nitrógeno al que es  
10 tán unidos, tal como 1-alquil(inferior)-  
4-piperazinilo;
- X e Y pueden estar unidos entre sí formando una cadena  
de 4 átomos de carbono saturada o insaturada, sin  
sustituir o sustituida, por ejemplo con un halógeno,  
15 para formar compuestos como los derivados de tetra-  
hidroquinoxalina o de quinoxalina;
- $R^2$  representa
- (a) hidrógeno,
  - (b) alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono;
- 20  $R^3$  representa
- (a) hidrógeno,
  - (b) alquilo inferior de 1 a unos 5 átomos de car-  
bono;
- $R^4$  representa
- 25 (a) hidrógeno,



- 1 (b) alquilo inferior de 1 a unos 5 átomos de carbono,  
bono,
  - (c) alquilo inferior sustituido con sustituyentes como
    - 5 (1) arilo, como naftilo o fenilo,
    - (2) fenilo sustituido, por ejemplo con halógeno, como cloro o flúor, alquilo inferior o alcoxi inferior, cada uno de ellos de 1 a 3 átomos de carbono,
    - 10 (3) sustituyentes heterocíclicos como octahidro-1-azocinilo, hexahidro-1-azepinilo y piridilo,
    - (4) hidroxilo,
  - (d) arilo mononuclear, especialmente fenilo, sin sustituir o sustituido con
    - 15 (1) alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono,
    - (2) alcoxilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono,
    - 20 (3) halógeno, en particular cloro o flúor;
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> también pueden ser grupos alquilo inferiores ligados entre sí ya sea directamente o a través de otro heteroátomo para formar un anillo de 5 a 8 miembros, formando así con el átomo de nitrógeno al que están unidos radicales como 1-pirrolidinilo, piperi-



1           dino, morfolino y similares;  
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> también pueden ser grupos alquilo inferiores li-  
gados entre sí para formar una estructura cíclica  
con el átomo de nitrógeno al que están unidos, par-  
5           ticularmente para formar un grupo 2-imidazolinilo o  
un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinilo;

Z representa

(a) OR<sup>7</sup> donde R<sup>7</sup> representa

- (1) hidrógeno,
- 10       (2) alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbo-  
no,
- (3) fenilalquilo inferior y

(b) SR<sup>8</sup> donde R<sup>8</sup> representa

- (1) hidrógeno,
- 15       (2) alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbo-  
no,
- (3) aralquilo, como bencilo y fenetilo y
- (4) arilo, preferiblemente fenilo.

20           Los compuestos de pirazinoilguanidina de este in-  
vento son agentes diuréticos y saluréticos útiles en el  
tratamiento del edema, hipertensión y otras enfermedades  
que responden a la terapia diurética.

25           Los compuestos de este invento se preparan por  
uno de los dos métodos siguientes en los que los radi-  
cales X, Y, Z, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los definidos anterior-



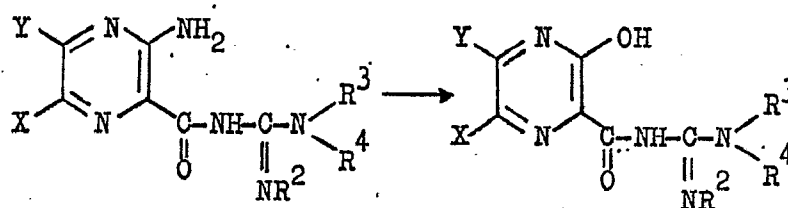


1967

1       ventes. La reacción puede llevarse a cabo a la tempe-  
ratura ambiente o calentando en un baño de vapor du-  
rante 1 minuto a 2 horas o más. El producto deseado se  
recupera habitualmente de la mezcla de reacción enfria-  
5       da por trituración con agua. Frecuentemente la purifi-  
cación se realiza convirtiendo el producto en una sal  
que puede ser recristalizada o bien puede ser regenera-  
da la base por adición de solución acuosa alcalina.

METODO B

10



15       donde X, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los definidos anteriormen-  
te.

Este método es aplicable a la preparación de 3-  
hidroxipirazinoilguanidinas. Sorprendentemente se ha  
encontrado que la diazotación no afecta al grupo guanidina ni a un grupo amino en la posición 5, es decir  
20       cuando Y representa amino. Implica la reacción de una  
solución acuosa de una sal de adición con ácido de 3-  
aminopirazinoilguanidina con ácido nitroso. En general,  
es conveniente suspender el compuesto de 3-aminopirazi-  
noilguanidina en agua y disolverlo mediante adición de  
25



1967

1 dos equivalentes de un ácido. Es preferible elegir un  
ácido que forme una sal soluble con el agua, por ejem  
plo ácido metanosulfónico. La solución se enfría has-  
ta una temperatura comprendida entre 0° y 10°C y se  
5 trata con un nitrito de metal alcalino como el nitri-  
to sódico o potásico y una vez completada la diazota-  
ción se calienta la solución a una temperatura de 50°  
a 80°C.

10 Los compuestos de 3-aminopirazinoilguanidina uti-  
lizados como materiales de partida en el Método B se  
preparan por reacción de un 3-aminopirazinoato de al-  
quilo con una guanidina, o por reacción de una pira-  
zin-[1,4][1,3]-oxazin-4-ona con una guanidina, seguido  
de hidrólisis de la (3-acilaminopirazinoil)guanidina.

15 El método de preparación de los diversos ésteres  
de los ácidos 3-Z-pirazinoicos empleados como materia-  
les de partida en el Método A antes descrito dependen  
de la naturaleza del 3-Z-sustituyente y se describen más  
adelante.

20 1. 3-Hidroxi-5-Y-6-X-pirazinoatos de alquilo

Los 3-hidroxipirazinoatos de alquilo se preparan  
tratando una solución enfriada del 3-aminopirazinoato  
de alquilo correspondiente en ácido sulfúrico concentra-  
do o ácido metanosulfónico con una solución ácida con-  
25 centrada fría de un nitrito de metal alcalino, tal como



1967

1        nitrito sódico o potásico. Una vez completada la adic-  
ción del nitrito, la mezcla de reacción se agita en-  
tre 0° y 10°C durante unos 15 minutos a 2 horas y des-  
pués se vierte sobre hielo machacado. El producto se  
5        recupera extrayendo la mezcla de reacción con un di-  
solvente y extrayendo la fase orgánica con una solu-  
ción acuosa básica que al acidular precipita el 3-hi-  
droxipirazinoato de alquilo que se purifica por re-  
cristalización.

10        En muchos casos, especialmente cuando la molécu-  
la contiene un sustituyente en posición 5, el produc-  
to deseado precipita directamente al verter la mezcla  
de reacción sobre hielo machacado. De esta forma el  
producto se aísla por filtración, lavado con agua, se-  
15        cado y recristalización.

## 2. 3-Alcoxi-5-Y-6-X-pirazinoatos de alquilo

(a) Los 3-alcoxi(inferior)pirazinoatos de alquilo se obtienen preparando una solución fría de un 3-aminopirazinoato de alquilo en un ácido, como ácido sulfúrico concentrado, ácido metanosulfónico o similares y añadiendo lentamente sobre la misma una solución de un nitrito alcalino en ácido concentrado frío. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a 0°-10°C durante 1 hora y después se vierte lentamente con agitación sobre un alcohol inferior en exceso; a continua-  
25



1967

1 ción la mezcla de reacción se calienta a reflujo du-  
rante 1 a 3 horas. El producto puede ser recuperado  
extrayendo la mezcla de reacción con un disolvente y  
separando este último por destilación. El residuo se  
5 purifica por recristalización. Por el mismo procedi-  
miento se obtienen los compuestos 3-(fenilalcoxi(in-  
ferior)); por ejemplo 3-benciloxi.

(b) Otro método de preparación de los 3-alcoxi-  
pirazinoatos de alquilo consiste en la reacción de 3-  
10 bromopirazinoatos de alquilo correspondientes con la  
sal sódica de un alcohol.

### 3. 3-Bromo-5-Y-6-X-pirazinoatos de alquilo

Los 3-bromopirazinoatos de alquilo empleados en  
2(b) y en las partes 4 y 5 que siguen pueden ser pre-  
15 parados tratando una suspensión de un 3-aminopirazino-  
ato de alquilo en una mezcla de bromo, ácido bromhídri-  
co y ácido acético a una temperatura de 0-10°C, con una  
solución acuosa de un nitrito alcalino. La agitación  
se prosigue a una temperatura inferior a 0°C durante  
20 media hora a dos horas aproximadamente, transcurrido  
cuyo tiempo se destruye el exceso de bromo, adecuadamen-  
te por adición de un bisulfito alcalino. El producto se  
recupera habitualmente por filtración y se purifica  
por recristalización.

25



OV. 1967

1      4. 3-Mercapto-5-Y-6-X-pirazinoatos de alquilo

Los 3-mercaptopirazinoatos de alquilo se preparan calentando una suspensión del 3-bromopirazinoato de alquilo correspondiente, sulfuro sódico y azufre en una solución alcohólica. El producto puede ser recuperado, por ejemplo, destilando el disolvente, añadiendo agua, acidulando y separando por filtración el producto precipitado. Se puede purificar el producto disolviéndolo en solución acuosa diluida de un álcali y volviéndolo a precipitar con ácido.

5      5. 3-Sustituido-tio-5-Y-6-X-pirazinoatos de alquilo

Los ésteres 3-alquiltio-, 3-aralquiltio- y 3-ariltio-pirazinoicos se preparan por reacción de un 3-bromopirazinoato de alquilo con las sales de metales alcalinos de un alquimercaptano, un aralquilmercaptano o un arilmercaptano, respectivamente. De preferencia, el 3-bromopirazinoato de alquilo se añade a una solución hidroalcohólica del mercaptano apropiado a la temperatura ambiente con rápida agitación; después se prosigue agitando durante media a tres horas.

Los 3-aminopirazinoatos de alquilo intermedios y las guanidinas sustituidas se preparan por los métodos descritos en la patente belga nº 498.330, publicada el 11 de Octubre de 1962 y las patentes belgas números 639.386 y 639.393, ambas publicadas el 30 de Abril de



1967

1 1964, cuyas descripciones se incluyen aquí por referencia.

5 En algunos casos puede ser conveniente preparar una sal de ácido, farmacéuticamente aceptable, de estos compuestos, haciendo reaccionar la base libre con un ácido como el clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, maleico, tartárico, salicílico, cítrico y similares. Estas sales deben considerarse incluidas en este invento y también incluidas dentro de  
10 los límites de las reivindicaciones.

Los productos de este invento pueden ser administrados al hombre o a los animales en forma de píldoras, tabletas, cápsulas, elixires, preparaciones inyectables y similares y pueden comprender uno o más de los  
15 compuestos de este invento como único ingrediente activo esencial de la formulación farmacéutica o, como se ha mencionado antes, los nuevos compuestos pueden estar combinados en las formulaciones farmacéuticas con otros agentes diuréticos o incluso con otros agentes terapéuticos.  
20

Los compuestos de este invento se administran convenientemente a dosis comprendidas entre unos 5 mg y 750 mg o a dosis algo mayores o menores a juicio del médico, preferiblemente en régimen de 2 a 4 veces al  
25 día.



1967

1            Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los  
métodos de preparación de los productos de este inven  
to y no deben considerarse como limitativos del mismo  
a las condiciones particulares empleadas o a los com-  
5            puestos particulares preparados por los mismos. Todos  
los puntos de fusión son los valores corregidos.

EJEMPLO 1

3-Hidroxi-6-bromopirazinoato de metilo

Manteniendo la temperatura a 25°C, se disuelven  
10            4,6 g (0,02 moles) de 3-amino-6-bromopirazinoato de  
metilo en 15 ml de ácido sulfúrico concentrado. La so  
lución se agita y se enfría a 0°C y después se añade  
lentamente una solución de 1,6 g (0,02 moles) de ni-  
trito sódico disueltos en 15 ml de ácido sulfúrico con  
15            centrado frío. Una vez completada la adición, la mez-  
cla se agita a 0-5°C durante 30 minutos y después se  
vierte, con agitación, sobre hielo machacado. La solu  
ción resultante se extrae con cloroformo utilizando  
tres porciones de 200 ml. Los extractos en cloroformo  
20            combinados se extraen con 25 ml de una solución 2,5 N  
de hidróxido sódico. Al acidular la solución acuosa se  
separan 2,6 g (53 %) de 3-hidroxi-6-bromopirazinoato  
de metilo. Por recristalización en hexano se obtiene  
un producto que funde a 120,5-121,5°C.

25            Análisis calculado para  $C_6H_5BrN_2O_3$ :





1967

1 3°C. A lo largo de un periodo de 30 minutos se agre-  
gan 1,5 g (0,022 moles) de nitrito sódico en 10 ml  
de agua, mientras la mezcla de reacción se mantiene a  
3-5°C. La mezcla se deja calentar hasta la temperatu-  
5 ra ambiente durante 45 minutos. El producto sólido se  
recoge y se disuelve en 40 ml de solución de hidróxi-  
do sódico al 5 %. A continuación la solución se fil-  
tra y acidula obteniéndose 1,6 g de producto, p.f.  
137-140°C. Por recristalización en metanol se obtie-  
10 nen 0,9 g de 3-hidroxi-5-dimetilamino-6-cloropirazino-  
ato de metilo, p.f. 140,5-141,5°C.

Análisis calculado para  $C_8H_{10}ClN_3O_3$ :

N, 18,14

Encontrado: N, 18,12.

15 Siguiendo prácticamente los procedimientos des-  
critos en los Ejemplos 1, 2 y 3, pero empleando una  
cantidad equimolecular de los 3-amino-5-Y-6-X-pirazi-  
noatos de metilo apropiados como materiales de parti-  
da, se obtienen los 3-hidroxi-5-Y-6-X-pirazinoatos de  
20 metilo correspondientes descritos en la Tabla I.

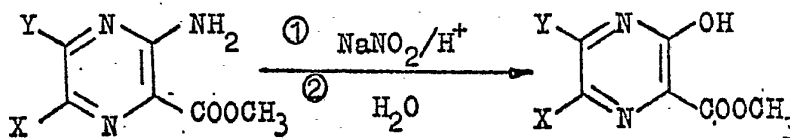
25



967

1




TABLA I



5

10

15

Ejemplo	X	Y
4	I	H
5	Cl	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> NH-
6	Cl	 -CH <sub>2</sub> NH-
7		
8	Cl	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-
9	Cl	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-
10	Cl	 -NH-
11	Cl	CH <sub>3</sub> S-
12	Cl	NH <sub>2</sub>

## EJEMPLO 13

20

3-Metoxi-6-cloropirazinoato de metilo

25

Se agregan lentamente 18,7 g (0,1 moles) de 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo sobre una solución agitada de ácido sulfúrico concentrado (75 ml) a 0-5°C. A continuación se añade lentamente una solución de 9 g (0,13 moles) de nitrito sódico en 75 ml



1 de ácido sulfúrico concentrado a 10°C, con intensa  
agitación mecánica. Una vez completada la adición,  
la mezcla se agita a 5-10°C durante 1 hora y después  
se vierte lentamente, con agitación, sobre 1500 ml  
5 de metanol. La solución se calienta a reflujo duran-  
te 1½ horas, se concentra por evaporación a vacío  
hasta un volumen de 500 ml y después se vierte sobre  
1500 g de hielo machacado. La solución se extrae con  
750 ml de cloroformo y el extracto en cloroformo se  
10 seca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa el di-  
solvente por destilación a vacío y el aceite amarillo  
residual se disuelve en 50 ml de etanol caliente, se  
enfria y se añade agua gradualmente hasta que se sepa-  
ra el producto. El rendimiento de 3-metoxi-6-cloropi-  
15 razinato de metilo es 2,6 g (13 %), p.f. 45°C. Este  
material puede ser purificado, pero normalmente se  
usa sin más purificación en la preparación de la pi-  
razinoilguanidina.

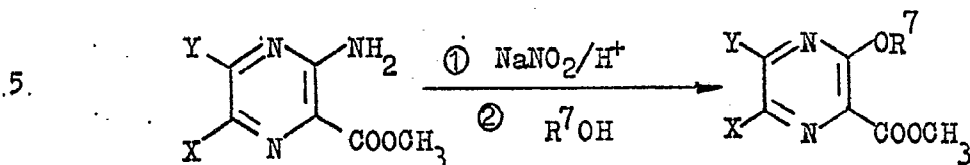
20 Siguiendo prácticamente el procedimiento des-  
crito en el Ejemplo 13, pero empleando una cantidad  
equimolecular de los 3-amino-5-Y-6-X-pirazinoatos de  
metilo como materiales de partida, diazotando y des-  
pués descomponiendo la sal de diazonio con un alcohol  
de fórmula R<sup>7</sup>OH en lugar del metanol utilizado en el  
25 Ejemplo 13, se obtienen los 3-alooxi-5-Y-6-X-pirazi-



1967

1 noatos de metilo correspondientes descritos en la  
Tabla II.

TABLA II



Ejemplo	X	Y	R <sup>7</sup>
14	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -
10 15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub> -
16	H	CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -
17	H	OH	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
18	H	OCH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -
15 19	Cl		CH <sub>3</sub> -
20	Cl		n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -
21	Cl	-SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -
22			CH <sub>3</sub> -
20 23	Cl	CH <sub>3</sub>	

EJEMPLO 24

3-Bromo-6-cloropirazinoato de metilo

25 Se suspende 3-amino-6-cloropirazinoato de me-  
tilo en una mezola de 114 ml de ácido bromhídrico al



1957

1 48 % y 40 ml de ácido acético. La mezcla se enfría a  
0°C, se agita y se trata gota a gota, a lo largo de  
45 minutos, con una solución de 15 ml de bromo en 30  
ml de ácido acético. A continuación se añade una so-  
5 lución de 17,4 g de nitrito sódico en 30 ml de agua,  
manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. La agi-  
tación se prosigue durante 30 minutos después de com-  
pletada la adición y el exceso de bromo se destruye  
después añadiendo gota a gota 150 ml de una solución  
10 acuosa al 30 % de bisulfito sódico. El producto que  
se separa se aísla: por filtración, se lava con agua  
fría y se seca. El rendimiento de 3-bromo-6-cloropira-  
zinoato de metilo es 14,2 g (56 %), p.f. 35-36°C. Por  
recristalización en agua se obtiene un material con  
15 el mismo punto de fusión.

Análisis calculado para  $C_6H_4N_2O_2BrCl$ :

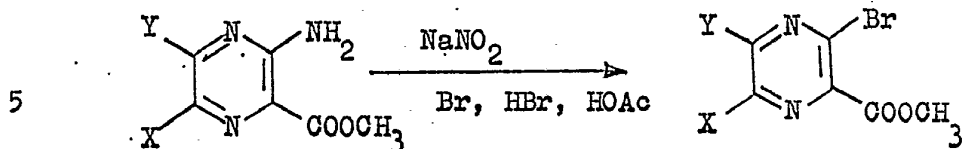
C, 28,66; H, 1,60; N, 11,14;

Encontrado: C, 28,53; H, 1,67; N, 10,83.

20 Siguiendo prácticamente el mismo procedimiento  
descrito en el Ejemplo 24, pero sustituyendo el 3-ami-  
no-6-cloropirazinoato de metilo como material de parti-  
da por una cantidad equimolecular del 3-amino-5-Y-6-X-  
pirazinoato de metilo apropiado identificado en la Ta-  
bla III, se obtienen los 3-bromo-5-Y-6-X-pirazinoatos  
25 de metilo con los valores de Y y X descritos en la ci-



1 tada Tabla III.

TABLA III

Ejemplo	X	Y
25	Br	H
26		H
27	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH-
28	Br	
29	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
30	H	
31		H
32	H	
33		H
34	H	
35	Cl	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NH
36	Cl	
37	Cl	



1967

1 EJEMPLO 38

3-Mercapto-6-cloropirazinoato de metilo

5 Se calienta a reflujo durante 30 minutos una sus-  
pensión de 4,8 g (0,02 moles) de sulfuro sódico y 5,9  
g (0,156 átomos-gramo) de azufre en 40 ml de etanol.  
10 Sobre la solución se añaden 5,0 g (0,02 moles) de 3-  
bromo-6-cloropirazinoato de metilo procedente del Ejem-  
plo 24 y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 mi-  
nutos. La solución se evapora a vacío hasta un volumen  
de 20 ml. Se añaden 60 ml de agua y la mezcla se acidu-  
la con ácido clorhídrico diluído. El producto que se  
separa se aísla por filtración, se disuelve en hidróxi-  
do sódico diluído, se filtra y después se acidula con  
ácido clorhídrico diluído. El 3-mercapto-6-cloropirazi-  
15 noato de metilo que se separa se aísla por filtración,  
se lava con agua y se seca. El rendimiento es 3,5 g (87 %),  
p.f. 80°C. Este material es suficientemente puro para  
ser usado en la preparación de la pirazinoilguanidina  
correspondiente.

20 EJEMPLO 39

3-Mercaptopirazinoato de metilo

25 Se calienta a reflujo durante 30 minutos una sus-  
pensión de 9,0 g (0,0375 moles) de sulfuro sódico y  
2,4 g (0,075 átomos-gramo) de azufre en 100 ml de me-  
tanol. Sobre la solución resultante se añaden 8 g



1967

1 (0,037 moles) de 3-bromopirazinoato de metilo y la  
mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. La  
solución se evapora a vacío hasta un volumen de 30  
ml, se añaden 100 ml de agua y la mezcla se acidula  
5 con ácido clorhídrico. El producto rojo brillante  
que se separa se aísla por filtración, se disuelve  
en hidróxido sódico diluido, se filtra y se acidula  
con ácido clorhídrico diluido. El 3-mercaptopirazi-  
noato de metilo se separa por filtración, se lava con  
10 agua y se seca. El rendimiento es 3 g (48 %), p.f.  
124-125°C (desc.). Este material es suficientemente  
puro para ser usado en la preparación de la pirazi-  
noilguanidina correspondiente.

#### EJEMPLO 40

15 3-Mercapto-5-fenil-6-bromopirazinoato de metilo

Empleando prácticamente el mismo procedimiento  
descrito en el Ejemplo 38 pero sustituyendo el 3-bro-  
mo-6-cloropirazinoato de metilo por una cantidad equi-  
molecular del 3,6-dibromo-5-fenilpirazinoato de meti-  
20 lo preparado en el Ejemplo 28, se produce el 3-mercap-  
to-5-fenil-6-bromopirazinoato de metilo correspondien-  
te.

#### EJEMPLO 41

25 3-Mercapto-5-etilamino-6-cloropirazinoato de metilo

Siguiendo prácticamente el mismo procedimiento des



1967

1 crito en el Ejemplo 39 pero utilizando 3-bromo-5-etil  
amino-6-cloropirazinoato de metilo (del Ejemplo 27)  
en lugar de 3-bromopirazinoato de metilo se produce  
3-mercapto-5-etilamino-6-cloropirazinoato de metilo.  
5 El compuesto se recristaliza en hexano y tiene un pun  
to de fusión de 136-138°C cuando es puro.

Análisis calculado para  $C_8H_{10}N_3O_2ClS$ :

C, 38,79; H, 4,07; N, 16,96;

Encontrado: C, 38,77; H, 4,11; N, 16,89.

10

EJEMPLO 42

3-Metilmercapto-6-bromopirazinoato de metilo

Se agita una solución de 75 ml de metanol y 5,3  
ml de hidróxido sódico al 20 % (0,026 moles) y se ad-  
mite bajo la superficie metilmercaptano gaseoso hasta  
15 que se han absorbido 1,28 g (0,0265 moles). La solución  
se agita rápidamente y se añaden con la mayor rapidez  
posible 7,8 g (0,026 moles) de 3,6-dibromopirazinoato  
de metilo del Ejemplo 25. La agitación se prosigue du-  
rante 30 minutos después de completada la adición. Du-  
rante este tiempo comienza a separarse un sólido. Se  
añaden 100 ml de agua y el 3-metilmercapto-6-bromopira-  
zinoato de metilo precipitado se separa por filtración  
y se seca. El rendimiento es 5,6 g (80 %), p.f. 127-  
130°C. Por recristalización en metanol se obtiene un  
25 material con un punto de fusión de 136-137°C.



1

Análisis calculado para  $C_7H_7BrN_2O_2S$ :

C, 31,95; H, 2,70; N, 10,64;

Encontrado: C, 32,36; H, 2,70; N, 11,34.

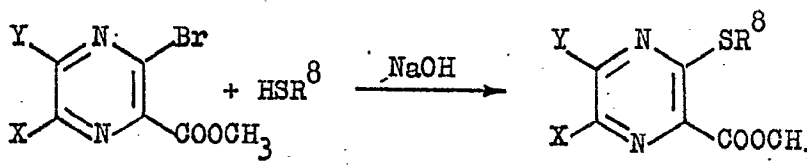
5

Empleando prácticamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 42 pero sustituyendo el 3,6-dibromopirazinoato de metilo y el metilmercaptano por cantidades equimoleculares del 3-bromo-5-Y-6-X-pirazinoato de metilo apropiado identificado en la Tabla IV y el mercaptano designado por  $R^8SH$ , se obtienen los correspondientes 3- $SR^8$ -5-Y-6-X-pirazinoatos de metilo identificados en la Tabla IV.

10

TABLA IV

15



20

25

Ej.	Material de partida preparado en el Ejemplo	X	Y	$R^8$
43	29	$CH_3$	$CH_3$	$C_2H_5$
44	30	H		$n-C_4H_9-$
45	31		H	$n-C_5H_{11}-$
46	32	H		
47	33		H	



1967

1

TABLA IV (continuación)

Ej.	Material de partida preparado en el Ejemplo	X	Y	R <sup>8</sup>
5 48	34	H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{ > CHNH}$	
49	35	Cl	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NH-	
50	36	Cl		CH <sub>3</sub>
10 51	37	Cl	CH <sub>3</sub> -N  N	CH <sub>3</sub>
52	26		H	

EJEMPLO 53Hidrocloruro de (3-hidroxi-6-bromopirazinoil)guanidina

15 Se disuelven 230 mg (0,01 moles) de sodio en 40 ml de etanol seco en condiciones anhidras. Se enfría la solución y se añaden 950 mg (0,01 moles) de hidroclo-

20 ruro de guanidina seco y pulverizado. La mezcla se agita mecánicamente y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar y separar por filtración el cloruro sódico precipitado, el filtrado se trata con 2,0 g (0,0086 moles) de 3-hidroxi-6-bromopirazino-

25 to de metilo preparado en el Ejemplo 1. Después la solución se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se añaden 80 ml de agua y la solución se acidula con ácido acético. El sólido que se separa se aísla



1 por filtración y se seca; el rendimiento es 1,7 g  
(75 %), p.f. 215°C (desc.). El producto se disuelve  
en ácido clorhídrico 3 N caliente, se filtra y se  
5 enfría. El hidrocloreto de (3-hidroxi-6-bromopirazi-  
noil)guanidina que se separa en forma de agujas ama-  
rillas se recristaliza en una mezcla 1:1 de agua-al-  
cohol. Este material no funde por debajo de 290°C.

Análisis calculado para  $C_6H_7BrClN_5O_2$ :

C, 24,30; H, 2,38; N, 23,61;

10 Encontrado: C, 24,57; H, 2,50; N, 23,88.

#### EJEMPLO 54

#### Hidrocloreto de (3-hidroxi-5-dimetilamino-6-cloropira- zinoil)guanidina

15 Se agregan 5,0 g (0,052 moles) de hidrocloreto  
de guanidina sobre una solución de 1,0 g (0,045 áto-  
mos-gramo) de sodio en 30 ml de 2-propanol. Se añaden  
2,1 g (0,009 moles) de 3-hidroxi-5-dimetilamino-6-clo-  
ropirazinoato de metilo preparado en el Ejemplo 3 y la  
mezcla se calienta durante 1 hora en baño de vapor. La  
20 mezcla se vierte sobre 50 ml de ácido clorhídrico al  
5 %. Se filtra la solución y se añaden 20 ml de ácido  
clorhídrico concentrado para precipitar el hidroclore-  
ro del producto. La sal se recristaliza en una solución  
al 1 % de ácido clorhídrico obteniéndose 0,6 g de hi-  
25 drocloreto de (3-hidroxi-5-dimetilamino-6-cloropirazi-



1967

1 noil)guanidina, p.f. 228-230°C (desc.).

Análisis calculado para  $C_8H_{11}ClN_6O_2 \cdot HCl$ :

C, 32,55; H, 4,10; N, 28,48;

Encontrado: C, 32,80; H, 4,32; N, 28,33.

5

EJEMPLO 55

Hidrocloruro de (3-metoxi-6-cloropirazinoil)guanidina

Se disuelven 920 mg (0,04 moles) de sodio en 50 ml de metanol seco en condiciones anhidras. La solución se enfría y se añaden 4,0 g (0,042 moles) de hidrocloreuro de guanidina seco y pulverizado. La mezcla se agita entonces mecánicamente y se calienta a refluj  
10 jo durante 30 minutos. Después de enfriar y separar el cloruro sódico precipitado por filtración, el filtrado se trata con 2,6 g (0,0128 moles) de 3-metoxi-  
15 6-cloropirazinoato de metilo preparado en el Ejemplo 13. La mezcla se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente y el sólido amarillo que se separa se aisla por filtración. El sólido se disuelve en ácido clor  
20 hídrico 3 N caliente, se filtra y se enfría. El hidrocloreuro de (3-metoxi-6-cloropirazinoil)guanidina que se separa pesa 1,6 g (47 %), p.f. 214-216°C (desc.).

Análisis calculado para  $C_7H_9Cl_2N_5O_2$ :

C, 31,59; H, 3,33; N, 26,32;

Encontrado: C, 31,73; H, 3,59; N, 26,27.

25

--



EJEMPLO 56

Hemihidrato de (3-mercapto-6-cloropirazinoil)guanidina

Se disuelven 920 mg (0,04 moles) de sodio en 50 ml de metanol seco en condiciones anhidras. Se enfría la solución y se agregan 4,0 g (0,042 moles) de hidroclo-  
ruro de guanidina seco y pulverizado. La mezcla se agi-  
ta mecánicamente y se calienta a reflujo durante 30 mi-  
nutos. Después de enfriar y separar el cloruro sódico por filtración, el filtrado se trata con 3,5 g (0,017 moles) de 3-mercapto-6-cloropirazinoato de metilo pre-  
parado en el Ejemplo 38. Después la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1½ horas. Se añaden 75 ml de agua, se filtra la solución y el filtrado se neutraliza con ácido acético diluido. El hemihidrato de (3-mercapto-6-cloropirazinoil)guanidina que se se-  
para se aísla por filtración y se seca. El rendimiento es 2,5 g (55 %), p.f. 258-260°C (desc.). El sólido se suspende en agua y se disuelve mediante adición de ácido clorhídrico diluido; después de filtrar se precipita el producto por neutralización de la solución con hidróxido sódico diluido. El punto de fusión del producto permanece inalterado.

Análisis calculado para  $(C_6H_6ClN_5S)_2 \cdot H_2O$ :

C, 29,94; H, 2,93; N, 29,10;

Encontrado: C, 29,99; H, 2,94; N, 28,88.



EJEMPLO 57

Hidrocioruro de (3-metilmercapto-6-bromopirazinoil)-  
guanidina

1 Se disuelven 920 mg (0,04 moles) de sodio en 100  
5 ml de metanol en condiciones anhidras. Se enfria la  
solucion y se agregan 3,8 g (0,04 moles) de hidroclo-  
ruro de guanidina seco y pulverizado. La mezcla se  
agita mecanicamente y se calienta a reflujo durante 30  
10 minutos. Despues de enfriar y separar el cloruro sodi-  
co por filtracion, el filtrado se trata con 3,3 g  
(0,0135 moles) de 3-metilmercapto-6-bromopirazinoato  
de metilo preparado en el Ejemplo 42 y la mezcla se  
calienta brevemente para efectuar la disolucion. La  
mezcla de reaccion se agita a la temperatura ambiente  
15 durante 30 minutos y el producto que se separa se ais-  
la por filtracion. El solido se disuelve en acido  
clorhidrico 3 N caliente, se filtra y se enfria. El  
hidrocioruro de (3-metilmercapto-6-bromopirazinoil)-  
guanidina que se separa pesa 2,4 g (55 %), p.f. 271,5-  
20 276,5°C (desc.). Por recristalizacion en agua conte-  
niendo una pequena cantidad de acido clorhidrico se  
obtiene un material que funde a 276,5-279,5°C (desc.).

Analisis calculado para  $C_7H_9BrClN_5OS$ :

C, 25,74; H, 2,78; N, 21,44; S, 9,81;

25 Encontrado: C, 25,85; H, 2,85; N, 21,33; S, 9,70.



1967

1

Empleando prácticamente los procedimientos descritos en los Ejemplos 53 a 57 inclusive, partiendo de 3-Z-5-Y-6-X-pirazinoato de metilo y una sal de guanidina de estructura 
$$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N} \\ \parallel \quad \diagdown \\ \text{NR}^2 \quad \text{R}^3 \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{R}^4 \end{array}$$
, cada uno de los

5

cuales está identificado en la siguiente tabla, se producen las 1-(3-Z-5-Y-6-X-pirazinoil)-2-R<sup>2</sup>-3-R<sup>3</sup>-3-R<sup>4</sup>-guanidinas correspondientes descritas en la Tabla V.

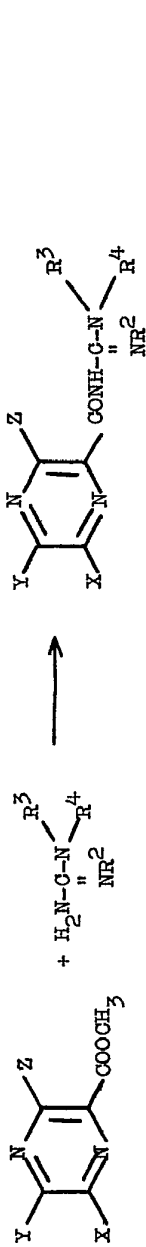
10

15

20

25

TABLE V



Origen del material de partida	Ejemplo	X	Y	Z	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
58	41	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH	SH	H	H	H
59	14	H	OH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
60	15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H
61	15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>
62	39	H	H	SH	H	H	H
63	52		H		H	H	H
64	3	Cl		OH	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
65	1	Br	H	OH	H	H	
66	13	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub>
67	14	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	OH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
68	38	Cl	H	SH	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
69	38	Cl	H	SH	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
70	42	Br	H	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
71	4	I	H	OH	H	H	
72	16	H	-CF <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
73	17	H	OH	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub>

1

5

10

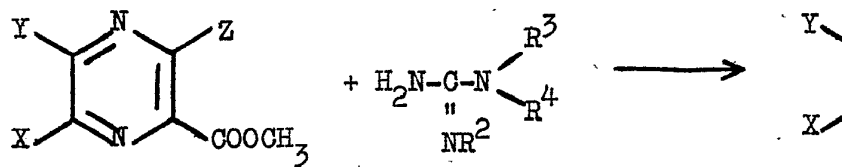
15

20

25

30

TABLA V



5

Ejemplo	Origen del material de partida	X	Y	Z
58	41	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH	SH
59	14	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
60	15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
61	15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
62	39	H	H	SH
63	52		H	
64	3	Cl		OH
65	1	Br	H	OH
66	13	Cl	H	OCH <sub>3</sub>
67	14	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
68	38	Cl	H	SH
69	38	Cl	H	SH
70	42	Br	H	SCH <sub>3</sub>
71	4	I	H	OH
72	16	H	-CF <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
73	17	H	OH	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O

10

15

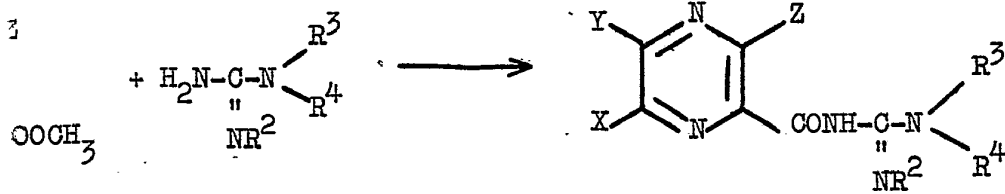
20

25

30



TABLE V



$\zeta$	Y	Z	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$
1	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}$	SH	H	H	H
1	$\text{CH}_3$	$\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
15	H	$\text{OCH}_3$	H	H	H
15	H	$\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_7$
1	H	SH	H	H	H
1	H		H	H	H
1		OH	$\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_3$
1	H	OH	H	H	
1	H	$\text{OCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
1	$\text{CH}_3$	$\text{OCH}_3$	H	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$
1	H	SH	H	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$
1	H	SH	H	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$
1	H	$\text{SCH}_3$	$\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_3$
1	H	OH	H	H	
1	$-\text{CF}_3$	$\text{OC}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
1	OH	$n\text{-C}_3\text{H}_7\text{O}$	H	H	$\text{CH}_3$

TABLA V (continuación)

Origen del material de partida	X	Y	Z	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
74	H	OCH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	—
75	OH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S-	H	H	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F
76	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S	H	H	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH <sub>3</sub>
77	C <sub>3</sub>	H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> S	H	H	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>
78	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S	H	H	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
79	Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> S	H	H	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -N
80	H	CH <sub>3</sub> -CHNH-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	—	H
81	Cl	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -NH-	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	—	H
82	Cl	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH-NH-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OH <sub>3</sub>
83	Cl	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NH-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -S	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
84	Cl	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> NH-	CH <sub>3</sub> S	H	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
85	Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -NH-	OH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	—
86	Cl	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	SCH <sub>3</sub>	H	H	H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>
87	Cl	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N-	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O	H	H	Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>

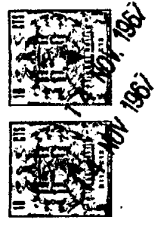
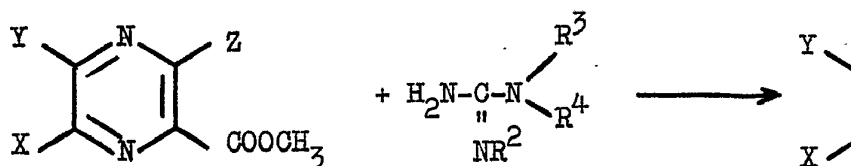


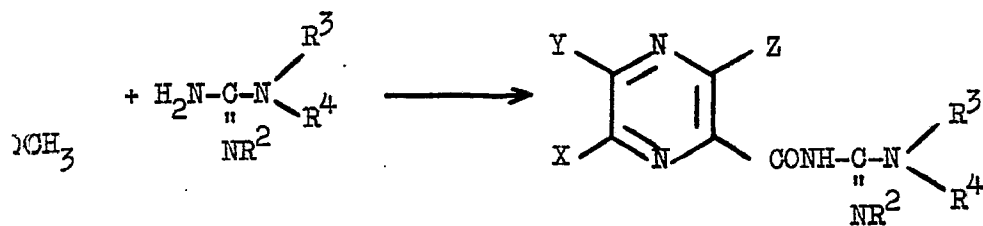
TABLA V (continuación)



	<u>Ejemplo</u>	<u>Origen del material de partida</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
5	74	18	H	OCH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O
10	75	43	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S-
	76	44	H		n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S
	77	45		H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> S
15	78	46	H		
	79	47		H	
	80	48	H		
20	81	5	Cl	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> NH-	OH
	82	19	Cl		OCH <sub>3</sub>
	83	49	Cl	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NH-	
25	84	50	Cl		CH <sub>3</sub> S
	85	6	Cl		OH
	86	51	Cl		SGH <sub>3</sub>
30	87	20	Cl		n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O



TABLE V (continuación)



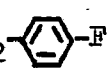

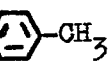
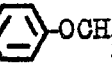


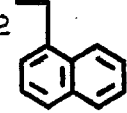

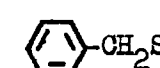

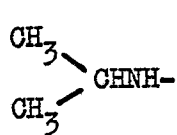
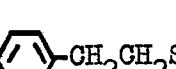
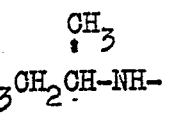
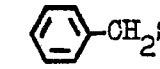


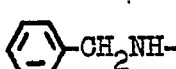

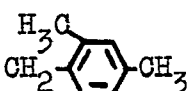

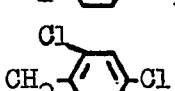



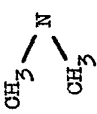



Y	Z	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
OCH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> S-	H	H	-CH <sub>2</sub> - 
	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> S	H	H	-CH <sub>2</sub> - 
H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> S	H	H	-CH <sub>2</sub> - 
		H	H	-CH <sub>2</sub> - 
		H	H	-CH <sub>2</sub> - 
		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> NH-	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H
	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NH-		H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
	CH <sub>3</sub> S	H	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 
	OH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	
CH <sub>2</sub> N 	SCH <sub>3</sub>	H	H	
	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O	H	H	

TABLA V (continuación)

Ejemplo	Origen del material de partida	X	Y	Z	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
88	7			OH	H	H	H
89	21	Cl	CH <sub>3</sub> S	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 
90	22			OCH <sub>3</sub>	H	H	H
91	2	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH-	OH	H	H	H
92	8	Cl	n-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH	OH	H	H	H
93	9	Cl	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
94	10	Cl		OH	H	H	H
95	11	Cl	CH <sub>3</sub> S	OH	H	H	-CH-  OH CH <sub>3</sub>
96	12	Cl	NH <sub>2</sub>	OH	H	H	H
97	23	Cl	CH <sub>3</sub>		H	H	H

1

5

10

15

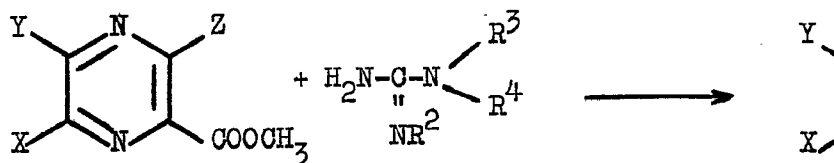
20

25

30



TABLA V (continuación)



5

<u>Ejemplo</u>	<u>Origen del material de partida</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
88	7			OH
89	21	Cl	CH <sub>3</sub> S	OCH <sub>3</sub>
90	22			OCH <sub>3</sub>
91	2	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH-	OH
92	8	Cl	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NH	OH
93	9	Cl	CH <sub>3</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	OH
94	10	Cl		OH
95	11	Cl	CH <sub>3</sub> S	OH
96	12	Cl	NH <sub>2</sub>	OH
97	23	Cl	CH <sub>3</sub>	

10

15

20

25





NOV. 1967

EJEMPLO 98(3-Hidroxi-6-cloropirazinoil)guanidina

Se suspenden 6,42 g (0,03 moles) de (3-amino-6-cloropirazinoil)guanidina en 300 ml de agua y se disuelven mediante la adición de 7,2 g (0,075 moles) de ácido metanosulfónico. Se agita la solución y se enfría a 5-10°C. A continuación se añade gota a gota, a lo largo de un periodo de 1 hora, una solución de 2,01 g (0,033 moles) de nitrito sódico. Durante la reacción se produce desprendimiento de gas y hacia el final de la adición comienza a separarse un sólido amarillo. Una vez completada la adición se retira el baño de enfriamiento y se continúa agitando durante 30 minutos. La mezcla se calienta rápidamente a 50-60°C con lo que se disuelve casi todo el sólido. Se filtra la solución y el filtrado se agita y neutraliza con hidróxido sódico 10 N (aproximadamente 4,2 ml, 0,042 moles). El sólido amarillo que se separa se aísla por filtración, se lava con agua y se seca. El rendimiento de (3-hidroxi-6-cloropirazinoil)guanidina es 5,3 g (81 %) p.f. 257-259°C (desc.).

Análisis calculado para  $C_6H_6ClN_5O_2$ :

C, 33,42; H, 2,80; N, 32,48;

Encontrado: C, 33,30; H, 3,39; N, 31,95.

Sustituyendo la 3-amino-6-cloropirazinoilguani-



1967

- 1           dina del Ejemplo 98 por una cantidad equimolecular de  
          [3-amino-5-(2-hidroxi-etil)amino-6-cloropirazinoil] gua-  
          nidina
- [3-amino-5-(2,2,2-trifluoretil)amino-6-cloropirazinoil]  
5           guanidina
- (3-amino-5-p-metilbencilamino-6-cloropirazinoil)gua-  
          nida
- (3-amino-5-o-fluorbencilamino-6-cloropirazinoil)gua-  
          nida
- 10           (3-amino-5-furfurilamino-6-cloropirazinoil)guanidina  
          (3-amino-5-propargilamino-6-cloropirazinoil)guanidina  
          (3-amino-5-ciclopropilmetilamino-6-cloropirazinoil)gua-  
          nidina y
- (3-amino-7-cloroquinoxalino-carboxil)guanidina
- 15           y empleando prácticamente el mismo procedimiento des-  
          crito aquí, se producen respectivamente
- [3-hidroxi-5-(2-hidroxi-etil)amino-6-cloropirazinoil] gua-  
          nidina
- [3-hidroxi-5-(2,2,2-trifluoretil)amino-6-cloropirazi-  
20           noil] guanidina
- (3-hidroxi-5-p-metilbencilamino-6-cloropirazinoil)gua-  
          nidina
- (3-hidroxi-5-o-fluorbencilamino-6-cloropirazinoil)gua-  
          nidina
- 25           (3-hidroxi-5-furfurilamino-6-cloropirazinoil)guanidina



1957

1 (3-hidroxi-5-propargilamino-6-cloropirazinoil)guanidina  
(3-hidroxi-5-ciclopropilmetilamino-6-cloropirazinoil)gua  
nidina y  
(3-hidroxi-7-cloroquinoxalincarboil)guanidina.

5

EJEMPLO 99

Cápsula llenada en seco conteniendo 50 mg de ingredien-  
te activo

	<u>Por cápsula</u>
10 Hidrocloruro de (3-hidroxi-6-bromo- pirazinoil)guanidina	50 mg
Lactosa	273 mg
Estearato magnésico	<u>2</u> mg
Polvos mezclados	325 mg

15 Mezclar el hidrocloruro de (3-hidroxi-6-bromo-  
pirazinoil)guanidina del Ejemplo 53, la lactosa y el  
estearato magnésico y reducir a un polvo del nº 60  
(mallas americanas). Encapsular, introduciendo 325 mg  
en cada cápsula del nº 2.

20 La formulación anterior puede emplearse para  
preparar cápsulas de otros compuestos nuevos de este  
invento descritos anteriormente.

En resumen, la Patente de Invención que se so-  
licita, recaerá sobre las siguientes:

25





- 1 (a) hidrógeno  
 (b) hidroxilo  
 (c) alcoxilo inferior  
 (d) alquiltio inferior
- 5 (e) alquilo inferior  
 (f)  $\omega, \omega, \omega$ -trifluoralquilo inferior  
 (g) cicloalquilo inferior  
 (h) fenilo y
- 10 (i)  $N \begin{cases} R^5 \\ R^6 \end{cases}$  donde
- $R^5$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
- (1) hidrógeno  
 (2) alquilo inferior y
- 15  $R^6$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
- (1) hidrógeno  
 (2) alquilo inferior  
 (3) hidroxialquilo inferior  
 (4)  $\omega, \omega, \omega$ -trifluoralquilo inferior  
 (5) (cicloalquilalquilo) inferior  
 (6) fenilalquilo inferior  
 (7) alquil(inferior)fenilalquilo inferior
- 20 (8) halofenilalquilo inferior
- 25



- 1 (9) alqueno inferior  
(10) alquino inferior  
(11) alcoalquino inferior  
(12) cicloalquino inferior
- 5 (13) fenilo  
(14) alquino inferior heterocíclico;  
 $R^5$  y  $R^6$  están unidos entre sí para formar un anillo heterocíclico de 5 a 8 miembros conteniendo 1 átomo de nitrógeno y
- 10  $R^5$  y  $R^6$  están unidos entre sí a través de un segundo átomo de nitrógeno para formar un anillo heterocíclico de 6 miembros conteniendo 2 átomos de nitrógeno;
- 15 X e Y pueden estar unidos entre sí para formar con la porción de pirazina un compuesto de quinoxalina o de tetrahidroquinoxalina;
- $R^2$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por  
(a) hidrógeno y  
(b) alquino inferior;
- 20  $R^3$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado por  
(a) hidrógeno y  
(b) alquino inferior;
- 25  $R^4$  es un miembro seleccionado entre el grupo formado



- 1 por
- (a) hidrógeno
  - (b) alquilo inferior
  - (c) fenilalquilo inferior
  - 5 (d) naftilalquilo inferior
  - (e) halofenilalquilo inferior
  - (f) (alquilfenilalquilo) inferior
  - (g) (alcoxifenilalquilo) inferior
  - (h) alquilo inferior heterocíclico, conteniendo ni-  
10 trógeno la porción heterocíclica y siendo de 6  
a 8 miembros
  - (i) hidroxialquilo inferior
  - (j) fenilo
  - (k) alquilfenilo inferior
  - 15 (l) alcoxifenilo inferior y
  - (m) halofenilo;
- $R^3$  y  $R^4$ , cuando son grupos alquilo inferior pueden es-  
tar unidos entre sí para formar un grupo pirrolidini-  
lo;
- 20  $R^2$  y  $R^3$ , cuando son grupos alquilo inferior, pueden es-  
tar unidos entre sí para formar un grupo selecciona-  
do entre 2-imidazolinilo y 3,4,5,6-tetrahidro-2-pi-  
rimidinilo;
- Z es un miembro seleccionado entre el grupo formado  
25 por



- 1 (a)  $OR^7$ , donde  $R^7$  es un miembro seleccionado entre  
el grupo formado por
- (1) hidrógeno
  - (2) alquilo inferior
  - 5 (3) fenialquilo inferior y
- (b)  $SR^8$ , donde  $R^8$  es un miembro seleccionado entre  
el grupo formado por
- (1) hidrógeno
  - (2) alquilo inferior
  - 10 (3) fenialquilo inferior
  - (4) fenilo.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z representa OH.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z representa  $-OR^7$ .
- 15 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z representa  $-SH$ .
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z representa  $-SR^8$ .
- 20 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z representa  $-OH$  e Y representa  $-NH_2$ .
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z representa  $-OR^7$  e Y representa  $-NH_2$ .
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Z representa  $-SH$  e Y representa  $-NH_2$ .
- 25



1

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z representa  $-SR^8$  e Y representa  $-NH_2$ .

5

10. 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".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria, que consta de cuarenta y cuatro páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 14 de noviembre de 1.967

BERNARDO UNGRIA

p.p.

15

20

25