



M E M O R I A D E S C R I P T I V A

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, NEW
JERSEY, EE. UU.

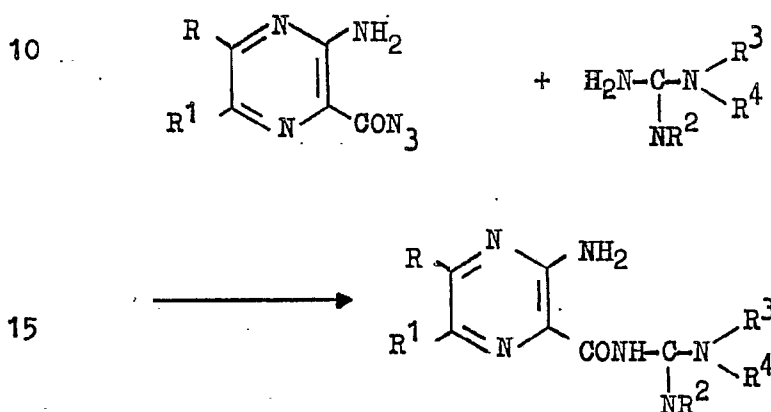
Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UN MIEMBRO SELECCIONADO ENTRE EL -
GRUPO FORMADO POR UNA PIRAZINOLIGUANI
DINA".

Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-
dense n.º. 630.521 del 13 Abril 1.967.

- - - -



1 Este invento se refiere a un procedimiento para
la preparación de pirazinoilguanidinas. En especial se
refiere a azidas de ácido 3-aminopirazinoico y a la
preparación de 3-aminopirazinoilguanidinas a partir de
5 las mismas mediante un procedimiento que comprende la
reacción de una nueva azida de ácido pirazinoico con
una guanidina. El proceso puede ser representado por
la siguiente ecuación:



donde

R representa

- 20 (a) hidrógeno,
(b) hidroxilo,
(c) alquilo, preferiblemente alquilo inferior de
1 a 6 átomos de carbono, de cadena lineal o
ramificada, tal como metilo, etilo, propilo,
25 butilo, pentilo, hexilo y sus isómeros de ca-



- 1 dena ramificada, especialmente metilo o etilo,
- (d) arilo mononuclear, especialmente fenilo, sin sustituir o sustituido, especialmente
- 5 con halógeno, tal como cloro o bromo,
- (e) mercapto,
- (f) alquiltio inferior de 1 a 5 átomos de carbono aproximadamente, especialmente metilo, etilo o propiltio,
- 10 (g) fenilalquil(inferior)tio en el que la porción alquílica tiene de 1 a 3 átomos de carbono, tal como benciltio o fenetiltio o similares,
- (h) $-N \begin{array}{l} \diagup R^5 \\ \diagdown R^6 \end{array}$ donde R^5 representa:
- 15 (1) hidrógeno,
- (2) alquilo, preferiblemente alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono aproximadamente, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, de cadena lineal o ramificada, especialmente me
- 20 tilo o etilo,
- (3) alqueno inferior de 2 a 5 átomos de carbono aproximadamente, especialmente alilo
- 25 o propenilo,



- 1 y R⁶ representa
- (1) hidrógeno,
- (2) alqueno inferior de 2 a 5 átomos de carbono aproximadamente, especialmente alilo o propenilo,
- 5 (3) cicloalquilo inferior de 3 a 8 átomos de carbono aproximadamente, especialmente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,
- (4) arilo mononuclear, especialmente fenilo, sin sustituir o sustituido por ejemplo con alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono o halógeno, especialmente cloro, bromo y flúor,
- 10 (5) alquilo, preferiblemente alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, de cadena lineal o ramificada y sin sustituir o sustituido con, por ejemplo,
- 15 (a) hidroxilo,
- (b) dialquil(inferior)amino en el que cada grupo alquilo inferior tiene de 1 a 4 átomos de carbono aproximadamente, especialmente metilo o etilo,
- 20 (c) cicloalquilo inferior de 3 a 8 átomos de carbono nucleares aproximadamente,
- 25



10

- 1 especialmente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo,
- (d) arilo mononuclear, especialmente fenilo, sin sustituir o sustituido con, por ejemplo, alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono o halógeno, especialmente cloro, bromo o flúor,
- 5 (e) ω, ω, ω -triflúor,
- (f) radicales heterocíclicos tal como picolilo, furfurilo o similares,
- 10 (g) alcoxilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono aproximadamente, especialmente metoxi o etoxy,
- y cuando R^5 y R^6 representan alquilo inferior pueden estar unidos entre sí para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico, por ejemplo, pirrolidini-
lo, piperidino o similares;
- R^1 representa
- 20 (a) halógeno, tal como cloro o bromo,
- (b) alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono aproximadamente, como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, de cadena lineal o ramificada,
- 25 (c) arilo mononuclear, especialmente fenilo, sin



- 1 sustituir o sustituido, por ejemplo, con ha-
 l6geno, especialmente cloro o bromo;
- R^2 y R^3 pueden ser iguales o diferentes y cada uno
 de ellos representa
- 5 (a) hidr6geno,
 (b) alquilo inferior de 1 a 6 6tomos de carbono
 aproximadamente, especialmente metilo, etilo
 o propilo o
 (c) cuando ambos representan grupos alquilo infe-
10 rior pueden estar unidos entre s3 para formar
 una estructura c3clica con los 6tomos de ni-
 tr6geno a los que est6n unidos, especialmen-
 te un grupo 2-imidazolinilo o 3,4,5,6-tetra-
 hidro-2-pirimidinilo;
- 15 R^4 representa
 (a) hidr6geno,
 (b) alquilo inferior de 1 a 6 6tomos de carbono,
 especialmente metilo, etilo o propilo,
 (c) alquilo inferior sustituido con sustituyen-
20 tes tales como
 (1) arilo, tal como naftilo o fenilo,
 (2) arilo mononuclear sustituido, por ejem-
 plo con hal6geno, especialmente cloro o
 fl6or, alquilo inferior o alcoxilo infe-
25 rior de 1 a 3 6tomos de carbono aproxima-



1

damente cada uno,

(3) sustituyentes heterocíclicos tales como octahidro-1-azocinilo, hexahidro-1-azepinilo o piridilo,

5

(4) hidroxilo,

(d) arilo mononuclear, especialmente fenilo, sin sustituir o sustituido con, por ejemplo,

10

(1) alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono aproximadamente, tal como metilo, etilo o propilo,

(2) alcoxilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono aproximadamente, tal como metoxi, etoxi o propoxi,

15

(3) halógeno, especialmente cloro o flúor; cuando R^3 y R^4 representan grupos alquilo inferior pueden estar unidos directamente o a través de un heteroátomo, especialmente un átomo de oxígeno o nitrógeno, para formar un anillo de 5 a 8 miembros, formando así con el átomo de nitrógeno al que están unidos anillos tales como 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolino o similares.

20

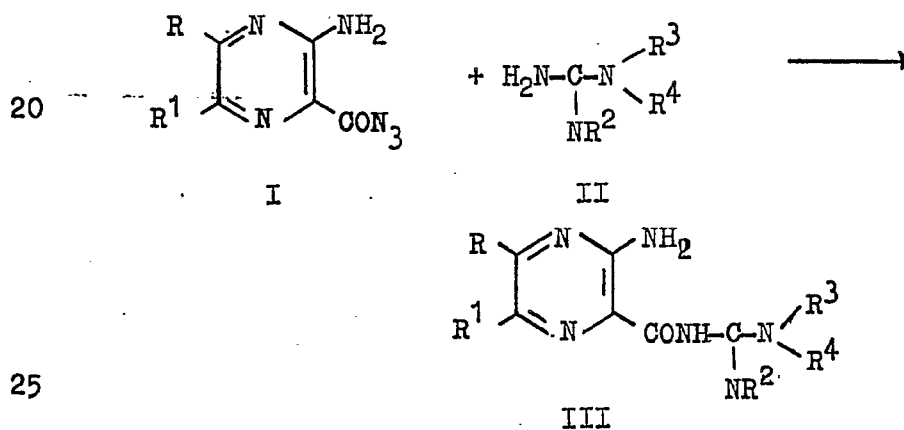
Con anterioridad a este invento el único método satisfactorio de preparación de pirazinoilguanidinas implicaba la reacción de ésteres del ácido pirazinoico o

25

10 APR 1968
U.S. PATENT OFFICE
DIVISION OF PATENT ADMINISTRATION

1 compuestos afines tales como pirazinoxazinonas con una
guanidina. No obstante, se ha encontrado que ciertas
guanidinas sustituidas no reaccionan con estos compues-
tos en absoluto o lo hacen solamente con mucha lentitud.
5 Entonces se emprendió una investigación para hallar un
tipo más reactivo de compuesto pirazinoílico y se en-
contró que las azidas del ácido pirazinoíico se prepara-
ban fácilmente y en realidad eran mucho más reactivas
que los ésteres previamente empleados. Las azidas tienen
10 la ventaja de reaccionar rápidamente con las guanidinas,
incluidas aquellas que previamente no reaccionaban fren-
te al éster o a los compuestos de pirazinoxazinona y
en la mayoría de los casos dan, debido a la gran velo-
cidad de reacción, un rendimiento mejor y un producto
15 más puro.

El procedimiento de este invento ilustrado por
la ecuación





1 implica el tratamiento de una azida de ácido 3-amino-
5-R-6-R¹-pirazinoico con una 2-R²-3-R³-3-R⁴-guanidina
para producir una 1-(3-amino-5-R-6-R¹-pirazinoil)-2-
5 R²-3-R³-3-R⁴-guanidina. La azida de ácido pirazinoico
se agrega generalmente sobre una solución anhidra de
la guanidina, en forma de base libre, en un disolvente
hidroxílico tal como un alcohol C₁₋₆ de cadena lineal
o ramificada o cíclico, como metanol, etanol, propanol,
butanol, pentanol, hexanol, ciclopentanol, ciclohexa-
10 nol y similares o 2-alcoxi-etanol o disolventes afines,
preferiblemente 2-propanol. A continuación la mezcla
se calienta a una temperatura comprendida entre la del
baño de vapor y la temperatura de reflujo aproximada-
mente, preferiblemente esta última, durante algunos mi
15 nutos o 5 a 6 horas, siendo generalmente suficientes
30 minutos. El producto final, III, puede ser aislado
entonces por procedimientos habituales conocidos tales
como enfriando la mezcla de reacción con un exceso de
agua de hielo, generalmente alrededor de 2 volúmenes y
20 recogiendo el sólido precipitado por filtración u otro
medio conveniente y después secando. A continuación el
sólido puede ser disuelto de nuevo en agua mediante la
adición de algunas gotas de un ácido mineral, se filtra
la solución y se acidula con un ligero exceso de ácido
25 mineral, generalmente ácido clorhídrico, y el producto



1 precipitado se aísla por filtración y se seca.

Las azidas de ácido pirazinoico que constituyen los materiales de partida no son solamente útiles como materiales de partida sino que algunas de ellas tienen
5 también propiedades biológicas útiles. Estos compuestos se obtienen a partir de las hidrazidas de ácido pirazinoico por diazotación con un nitrito de metal alcalino en un medio ácido fuerte. El nitrito de metal al
10 calino, generalmente nitrito sódico en agua, se añade lentamente, preferiblemente por debajo de la superficie, a una solución agitada de la hidrazida en ácido mineral diluido, generalmente ácido clorhídrico aproximadamente 0,5 N, aunque pueden emplearse concentraciones de hasta 1 N con los ácidos sulfúrico, bromhídrico
15 u otros ácidos minerales, a una temperatura comprendida entre la ambiente y aproximadamente la temperatura del baño de vapor. Generalmente se emplea la temperatura requerida para disolver la hidrazida. La azida de ácido precipita de la mezcla de reacción. Las azidas pueden
20 ser purificadas y caracterizadas si se desea. Sin embargo, en general son inestables y tienen tendencia a estallar cuando se calientan. Por lo tanto, como regla general, deben ser secadas cuidadosamente y utilizadas directamente en la nueva reacción de este invento sin purificación o caracterización.
25



1 Las hidrazidas de ácido pirazinoico de partida se preparan fácilmente por métodos conocidos y están descritas en los Ejemplos 1-36.

5 Los compuestos de pirazinoilguanidina preparados por el procedimiento de este invento son útiles porque poseen propiedades diuréticas y natriuréticas. Difieren de la mayor parte de los agentes diuréticos eficaces conocidos; no obstante, difieren en que estos compuestos aumentan selectivamente la excreción de io-
10 nes sodio sin producir un aumento en la excreción de ión potasio. La pérdida de potasio producida por los diuréticos conocidos con frecuencia da lugar a una in tensa debilidad muscular. Como los compuestos preparados por los procedimientos de este invento carecen prá
15 ticamente de esta actividad de eliminación de potasio, presentan esta decidida ventaja sobre los diuréticos. Como agentes diuréticos pueden ser utilizados para el tratamiento del edema, de la hipertensión y de otras en fermedades que responden a esta terapia. También se ha
20 encontrado que otra característica de este invento es que administrado conjuntamente con otros agentes diuréticos conocidos por : intensificar la eliminación de iones potasio junto con iones sodio, las nuevas pirazi-
25 noilguanidinas de este invento reducen la excreción de iones potasio y de esta forma superan esta propiedad in



1 deseable de otros agentes diuréticos. Los compuestos
preparados por el procedimiento de este invento, por
lo tanto, son útiles en combinación con otros tipos
de agentes diuréticos para impedir la pérdida de pota-
5 sio que de otro modo causarían los otros diuréticos.

Preparación de hidrazidas del ácido pirazinoico

EJEMPLO 1

Hidrazida de ácido 3-amino-5-dietilamino-6-cloropira-
zinoico

10 Sobre una solución de 10,0 g (0,04 moles) de
3-amino-5-dietilamino-6-cloropirazinoato de metilo en
250 ml de etanol se agregan 20 ml de solución acuosa
al 64 % de hidrazina y la mezcla de reacción se calien
ta a reflujo durante 4 horas. A continuación se separa
15 el disolvente a vacío y el residuo se lava con agua y
se seca dando 9,0 g (87 %) de hidrazida del ácido
3-amino-5-dietilamino-6-cloropirazinoico, que funde
a 137-140°C. Después de cristalización en 2-propanol,
el producto funde a 142-145°C.

20 Análisis para $C_9H_{15}ClN_6O$:

Calculado: C, 41,79; H, 5,84; N, 32,49

Encontrado: C, 42,00; H, 6,05; N, 32,10.

Empleando prácticamente el mismo método descrito
en el Ejemplo 1, pero sustituyendo el 3-amino-5-dietil-
25 amino-6-cloropirazinoato de metilo utilizado allí por



1 cantidades equimoleculares de los 3-amino-5-R-6-R¹-pi-
razinoatos de metilo descritos en la Tabla I, bajo el
encabezamiento materiales de partida, se obtienen, de
acuerdo con la ecuación I, las correspondientes hidrazi
5 das de ácido 3-amino-5-R-6-R¹-pirazinoico, también in-
dicadas en la Tabla I bajo el encabezamiento "Produc-
tos".

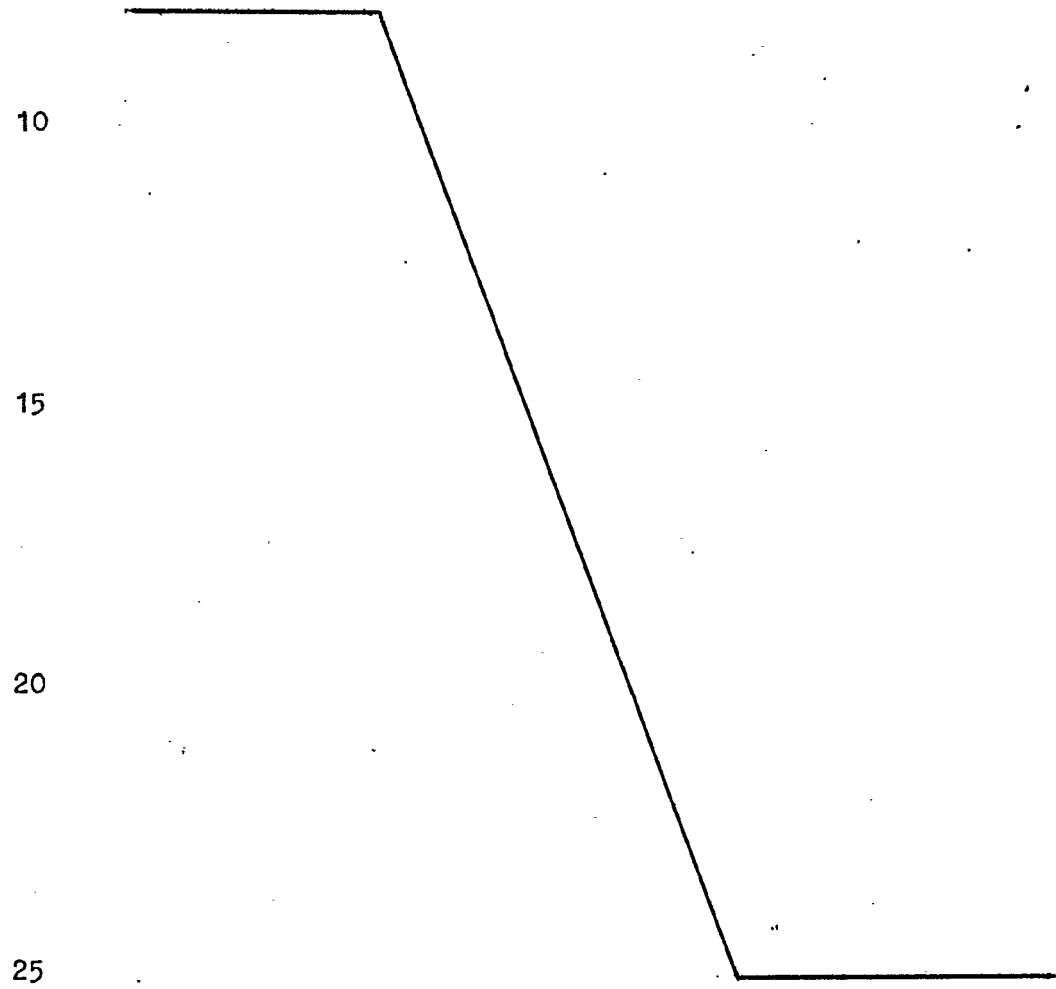
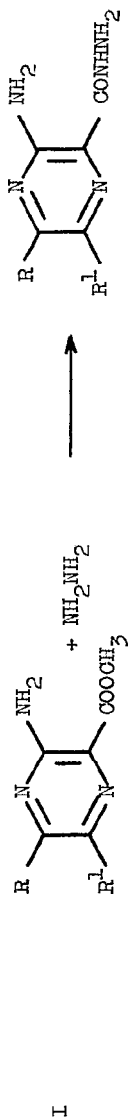




TABLA I



5

Ej.	MATERIAL DE PARTIDA		p.f. (s0)	Fórmula	Análisis calculado/encontrado		
	R	R ¹			O	H	N
2	C ₂ H ₅ NH	Cl	168-70	C ₇ H ₁₁ ClN ₆ O	36,45 36,71	4,80 4,87	36,44 36,71
3	CH ₂ =CHCH ₂ NH-	Cl	158-60	C ₈ H ₁₁ ClN ₆ O	39,59 39,66	4,57 4,77	34,63 34,65
4	CH ₃ >N<CH ₃	CH ₃		C ₈ H ₁₄ N ₆ O			
5	CH ₃ >N<C ₂ H ₅	Cl	134-6	C ₈ H ₁₃ ClN ₆ O	39,27 39,36	5,36 5,51	34,35 34,39
6	CH ₃ >N<CH ₃	Cl	132-4	C ₈ H ₁₃ ClN ₆ O	39,27 39,00	5,36 5,50	34,35 34,35
7	Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ NH-	Cl	158-60	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₆ O	44,05 43,86	3,70 3,75	25,69 25,61
8		CH ₃		C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O			
9	CH ₃ -NH-	Cl	257-60	C ₆ H ₉ ClN ₆ O			Compuesto no purificado
10	n-C ₄ H ₉ -NH-	Cl	162-5	C ₉ H ₁₅ -ClN ₆ O	41,78 42,10	5,84 6,01	32,49 32,63
11	n-C ₃ H ₇ -NH-	Cl	171-3	C ₈ H ₁₃ ClN ₆ O	39,27 39,33	5,35 5,38	35,35 35,46
12	HOCH ₂ CH ₂ NH-	Cl	184-5	C ₇ H ₁₁ ClN ₆ O ₂	34,08 34,31	4,50 4,59	34,07 34,38
13	n-C ₆ H ₁₃ -	Cl		C ₁₁ H ₁₈ ClN ₅ O			
14		Cl	143-5	C ₁₀ H ₁₅ ClN ₆ O	44,36 44,52	5,58 5,71	31,05 30,85
15	CH ₃ >N<CH ₂ CH ₂ NH- CH ₃	Cl	161-3	C ₉ H ₁₆ ClN ₇ O	39,49 39,86	5,89 5,94	35,82 36,04

10

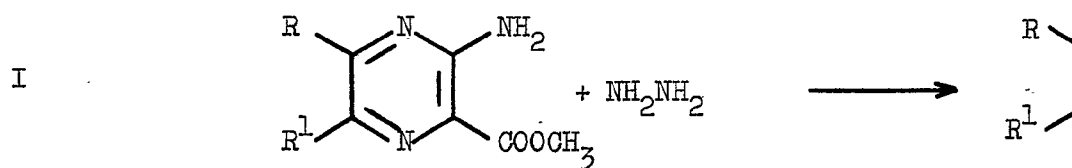
15

20

25

30

TABLA I



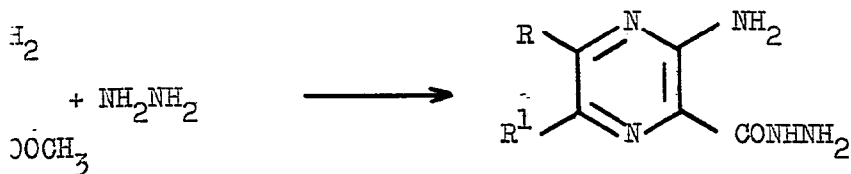
MATERIAL DE PARTIDA

1
5
10
15
20
25
30

Ej.	R	R ¹	p.f. (°C)	Fórmula
2	C ₂ H ₅ NH-	Cl	168-70	C ₇ H ₁₁ ClN ₆ O
3	CH ₂ =CHCH ₂ NH-	Cl	158-60	C ₈ H ₁₁ ClN ₆ O
4		CH ₃		C ₈ H ₁₄ N ₆ O
5		Cl	134-6	C ₈ H ₁₃ ClN ₆ O
6		Cl	132-4	C ₈ H ₁₃ ClN ₆ O
7	Cl--CH ₂ NH-	Cl	158-60	C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₆ O
8	-CH ₂ NH-	CH ₃		C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O
9	CH ₃ -NH-	Cl	257-60	C ₆ H ₉ ClN ₆ O
10	n-C ₄ H ₉ -NH-	Cl	162-5	C ₉ H ₁₅ -ClN ₆ O
11	n-C ₃ H ₇ -NH-	Cl	171-3	C ₈ H ₁₃ ClN ₆ O
12	HOCH ₂ CH ₂ NH-	Cl	184-5	C ₇ H ₁₁ ClN ₆ O ₂
13	n-C ₆ H ₁₃ -	Cl		C ₁₁ H ₁₈ ClN ₅ O
14	-NH-	Cl	143-5	C ₁₀ H ₁₅ ClN ₆ O
15		Cl	161-3	C ₉ H ₁₆ ClN ₇ O



TABLA I



PRODUCTO

p.f.(°C)	Fórmula	Análisis calculado/encontrado		
		C	H	N
168-70	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}$	36,45 36,71	4,80 4,87	36,44 36,71
158-60	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}$	39,59 39,66	4,57 4,77	34,63 34,65
3	$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$			
134-6	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}$	39,27 39,36	5,36 5,51	34,35 34,39
132-4	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}$	39,27 39,00	5,36 5,50	34,35 34,35
158-60	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$	44,05 43,86	3,70 3,75	25,69 25,61
13	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$			
257-60	$\text{C}_6\text{H}_9\text{ClN}_6\text{O}$	Compuesto no purificado		
162-5	$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}$	41,78 42,10	5,84 6,01	32,49 32,63
171-3	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}$	39,27 39,33	5,35 5,38	35,35 35,46
184-5	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}_2$	34,08 34,31	4,50 4,59	34,07 34,38
1	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}$			
143-5	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}$	44,36 44,52	5,58 5,71	31,05 30,85
161-3	$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ClN}_7\text{O}$	39,49 39,86	5,89 5,94	35,82 36,04

TABLE I (continuación)











Ej.	MATERIAL DE PARTIDA		p.f. (°C)	Fórmula	PRODUCTO		
	R	R ¹			C	H	N
16	CH ₃ S-	Cl	240-2	C ₆ H ₈ ClN ₅ O ₅	30,84 31,11	3,45 3,45	29,27 29,92
17	HS-	Cl	218-20	C ₅ H ₆ ClN ₅ O ₅	Compuesto no purificado		
18		Cl	> 300	C ₉ H ₁₃ ClN ₅ O	29,49 29,58	2,97 3,16	34,40 34,17
19	HO	Cl	166-8	C ₅ H ₆ ClN ₅ O ₂	36,71 37,08	4,62 4,44	26,76 27,15
20	n-C ₃ H ₇ S-	Cl	202-5	C ₈ H ₁₁ ClN ₅ O ₅	29,28 29,20	3,28 3,09	28,46 28,60
21	CH ₃ -	Br		C ₆ H ₈ BrN ₅ O			
22		Cl		C ₈ H ₁₁ ClN ₆ O			
23	CH ₃ - 	Cl		C ₁₃ H ₁₅ ClN ₆ O			
24	Cl- 	Cl		C ₁₁ H ₁₀ ClN ₆ O			
25	 -CH ₂ CH ₂ NH-	Cl		C ₁₃ H ₁₅ ClN ₆ O			
26			153-4	C ₁₃ H ₁₆ N ₆ O	57,34 57,77	5,92 5,81	30,86 30,71
27	CF ₃ CH ₂ NH-	Cl		C ₇ H ₈ ClFN ₆ O			
28	 -CH ₂ NH-	Cl		C ₁₁ H ₁₂ ClN ₇ O			
29	 -CH ₂ NH-	Cl		C ₁₀ H ₁₁ ClN ₆ O ₂			
30	C ₂ H ₅ S-	Cl	196-9	C ₇ H ₁₀ ClN ₅ O ₅	33,94 34,13	4,07 3,68	28,27 28,68
31	n-C ₅ H ₁₁ S-	Cl	265-7 (HCl)	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₅ O ₅ .HCl	36,81 37,01	5,25 5,00	21,47 21,63
32	CH ₂ =CH-CH ₂ - 	Cl		C ₉ H ₁₃ ClN ₆ O			



TABLA I (continuación)

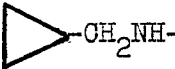
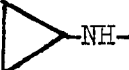



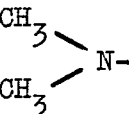



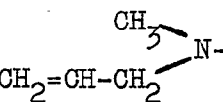

1		MATERIAL DE PARTIDA			
	Ej.	R	R ¹	p.f.(°C)	Fórmula
5	16	CH ₃ S-	Cl	240-2	C ₆ H ₈ ClN ₅ O ₈
	17	HS-	Cl	218-20	C ₅ H ₆ ClN ₅ O ₈
	18	 -CH ₂ NH-	Cl		C ₉ H ₁₃ ClN ₅ O
	19	HO	Cl	>300	C ₅ H ₆ ClN ₅ O ₂
10	20	n-C ₇ H ₇ S-	Cl	166-8	C ₈ H ₁₁ ClN ₅ O ₈
	21	CH ₃ -	Br	202-5	C ₆ H ₈ BrN ₅ O
	22	 -NH-	Cl		C ₈ H ₁₁ ClN ₆ O
15	23	CH ₃ -  -CH ₂ NH-	Cl		C ₁₃ H ₁₅ ClN ₆ O
	24	Cl-  -NH-	Cl		C ₁₁ H ₁₀ ClN ₆ O
	25	 -CH ₂ CH ₂ NH-	Cl		C ₁₃ H ₁₅ ClN ₆ O
20	26			153-4	C ₁₃ H ₁₆ N ₆ O
	27	CF ₃ CH ₂ NH-	Cl		C ₇ H ₈ ClFN ₆ O
	28	 -CH ₂ NH-	Cl		C ₁₁ H ₁₂ ClN ₇ O
25	29	 -CH ₂ NH-	Cl		C ₁₀ H ₁₁ ClN ₆ O
	30	C ₂ H ₅ S-	Cl	196-9	C ₇ H ₁₀ ClN ₅ O ₈
	31	nC ₅ H ₁₁ S-	Cl	265-7 (HCl)	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₅ O
30	32		Cl		C ₉ H ₁₃ ClN ₆ O



TABLA I (continuación)

<u>DA</u>	<u>PRODUCTO</u>				
	<u>p.f.(°C)</u>	<u>Fórmula</u>	<u>Análisis calculado/encontrado</u>		
<u>R¹</u>			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Cl	240-2	$C_6H_8ClN_5OS$	30,84 31,11	3,45 3,45	29,27 29,92
Cl	218-20	$C_5H_6ClN_5OS$	Compuesto no purificado		
Cl		$C_9H_{13}ClN_5O$			
Cl	>300	$C_5H_6ClN_5O_2$	29,49 29,58	2,97 3,16	34,40 34,17
Cl	166-8	$C_8H_{11}ClN_5OS$	36,71 37,08	4,62 4,44	26,76 27,15
Br	202-5	$C_6H_8BrN_5O$	29,28 29,20	3,28 3,09	28,46 28,60
Cl		$C_8H_{11}ClN_6O$			
Cl		$C_{13}H_{15}ClN_6O$			
Cl		$C_{11}H_{10}ClN_6O$			
Cl		$C_{13}H_{15}ClN_6O$			
	153-4	$C_{13}H_{16}N_6O$	57,34 57,77	5,92 5,81	30,86 30,71
Cl		$C_7H_8ClFN_6O$			
Cl		$C_{11}H_{12}ClN_7O$			
Cl		$C_{10}H_{11}ClN_6O_2$			
Cl	196-9	$C_7H_{10}ClN_5OS$	33,94 34,13	4,07 3,68	28,27 28,68
Cl	265-7 (HCl)	$C_{10}H_{16}ClN_5OS.HCl$	36,81 37,01	5,25 5,00	21,47 21,63
Cl		$C_9H_{13}ClN_6O$			



1
TABLA I (continuación)

Ej.	MATERIAL DE PARTIDA		p.f. (°C)	Fórmula	PRODUCTO		
	R	R ¹			C	H	N
5	<chem>C1CCN1</chem> <chem>CC1CN(C1)C</chem>	Cl		<chem>C10H15ClN6O</chem>			
34	<chem>CC1CN(C1)C</chem> <chem>CCCCCN</chem>	Cl	133-6	<chem>C9H15ClN6O</chem>	41,78 41,92	5,84 5,84	32,49 32,31
10	<chem>c1ccc(cc1)CS</chem> <chem>C</chem>	Cl		<chem>C12H12ClN5OS</chem>			
36	H	Br		<chem>C5H6BrN5O</chem>			

15

20

25

30

TABLA I (continuación)


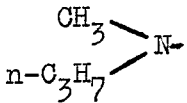
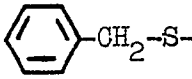
1	<u>MATERIAL DE PARTIDA</u>				
	<u>Ej.</u>	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>p.f.(°C)</u>	<u>Fórmula</u>
5	33		Cl		$C_{10}H_{15}ClN_6O$
	34		Cl	133-6	$C_9H_{15}ClN_6O$
	35		Cl		$C_{12}H_{12}ClN_5O$
10	36	H	Br		$C_5H_6BrN_5O$
15				-	
20				-	
25				-	
30				-	



TABLA I (continuación)

PRODUCTO				
<u>p.f.(°C)</u>	<u>Fórmula</u>	<u>Análisis calculado/encontrado</u>		
		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
	$C_{10}H_{15}ClN_6O$			
133-6	$C_9H_{15}ClN_6O$	41,78 41,92	5,84 5,84	32,49 32,31
	$C_{12}H_{12}ClN_5OS$			
	$C_5H_6BrN_5O$			



1

Preparación de pirazinoilguanidinas

EJEMPLO 37

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

Etapa A: Preparación de azida del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazinoico

5

Sobre una solución agitada de 10,0 g (0,05 moles) de hidrazida del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazinoico en 350 ml de ácido clorhídrico 0,5 N, mantenida a 50-55°C, se agrega otra solución de 3,45 g (0,05 moles) de nitrito sódico en 20 ml de agua, a lo largo de un periodo de 45 minutos. El sólido que se separa se recupera por filtración, se lava bien con agua y se seca dando 6,4 g (60 %) de azida del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazinoico, que funde a 160°C (con explosión). El producto se purifica disolviéndolo en acetona y precipitando mediante la adición de agua; no obstante, el punto de fusión permanece inalterado.

10

15

Análisis para $C_5H_4ClN_7O$:

Calculado: C, 28,11; H, 1,89; N, 45,90

20

Encontrado: C, 28,35; H, 2,26; N, 45,71.

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

25

Sobre una solución agitada de 0,46 g (0,02 átomos-gramo) de sodio en 50 ml de 2-propanol se añaden 2,0 g (0,002 moles) de hidrocloruro de guanidina y la mezcla



1 se calienta a reflujo durante 30 minutos y después se
enfria y filtra para separar el cloruro sódico preci-
pitado. Sobre el filtrado se añaden 1,07 g (0,005 mo-
5 les) de azida del ácido 3,5-diamino-6-cloropirazinoico
y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos,
se vierte sobre 100 ml de agua de hielo y el sólido
precipitado se recupera por filtración y se seca. Se
disuelve el sólido en 50 ml de agua mediante adición de
10 unas gotas de ácido clorhídrico y la solución se fil-
tra. Sobre el filtrado se agregan 10 ml de ácido clor-
hídrico 6 N y el sólido que se separa se recupera por
filtración y se seca dando 0,4 g (31 %) de hidroclooru-
ro de (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)guanidina dihidra-
to, que funde a 285-288°C. Después de cuidadosa purifi-
15 cación el p.f. es de 295°C.

Análisis para $C_6H_8ClN_7O \cdot HCl \cdot 2H_2O$:

Calculado: C, 23,85; H, 4,00; N, 32,45

Encontrado: C, 23,93; H, 4,40; N, 32,27.

El punto de fusión de la base libre es 240,5-
20 241,5°C y el de la sal de hidroclooruro es 293,5°C.

Empleando el método descrito en el Ejemplo 37 pe-
ro sustituyendo la hidrazida del ácido 3,5-diamino-6-
cloropirazinoico empleado en la Etapa A por cantidades
equimoleculares de las hidrazidas de ácidos 3-amino-5-
25 R-6-R¹-pirazinoicos descritas en la Tabla II, se obtienen,



1968

1 de acuerdo con la Ecuación II, las correspondientes azidas de ácidos 3-amino-5-R-6-R¹-pirazinoicos que en la mayoría de los casos no están caracterizadas. A continuación, empleando el procedimiento de la Etapa B pero
5 sustituyendo la azida de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazinoico por estas azidas de ácido y la guanidina de dicha etapa por cantidades equimoleculares de 2-R²-3-R³-3-R⁴-guanidinas identificadas en la tabla, se obtienen las 1-(3-amino-5-R-6-R¹-pirazinoil)-2-R²-3-R³-3-R⁴-guanidinas, descritas también en la Tabla II.
10

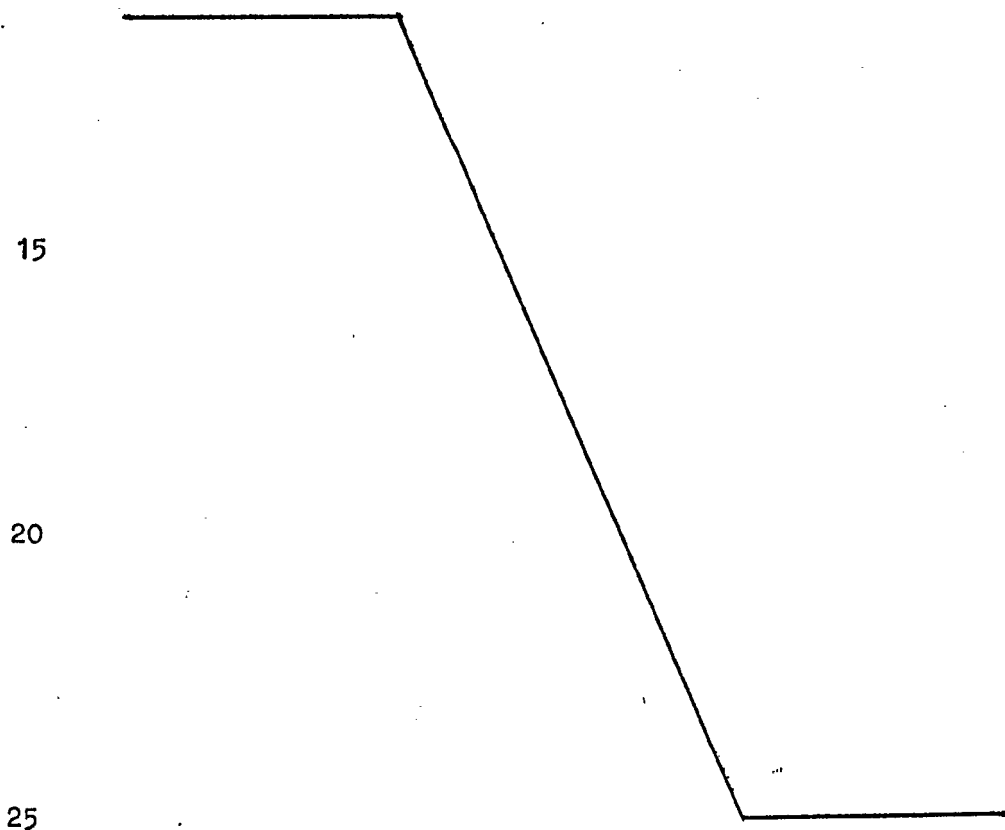


TABLE II

Ex.	Material de partida del ejemplo	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	P.f. de la azida	P.f. del producto gC	Fórmula empírica
38		(C ₂ H ₅) ₂ N-	Cl	H	H	H	--	215	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₇ O
39		C ₂ H ₅ NH-	Cl	H	H	H	--	217-18	C ₈ H ₁₂ ClN ₇ O
40		CH ₂ =CHOCH ₂ NH-	Cl	H	H	H	--	213-14	C ₉ H ₁₂ ClN ₇ O
41		(CH ₃) ₂ N-	CH ₃	H	H	H	--	262	C ₉ H ₁₅ N ₇ O.2HCl
42			Cl	H	H	H	--	229-30	C ₉ H ₁₄ ClN ₇ O
43			Cl	H	H	H	--	215	C ₉ H ₁₄ ClN ₇ O
44		Cl-	Cl	H	H	H	--	225-6	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₇ O
45			CH ₃	H	H	H	--	238-9	C ₇ H ₁₀ ClN ₇ O
46		CH ₃ NH-	Cl	H	H	H	--	219,5	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₇ O
47		n-C ₄ H ₉ NH-	Cl	H	H	H	--	221-2	C ₉ H ₁₄ ClN ₇ O
48		n-C ₃ H ₇ NH-	Cl	H	H	H	--	272-3	C ₈ H ₁₂ ClN ₇ O ₂ .HCl
49		HO(CH ₂) ₂ NH-	Cl	H	H	H	153gC	219-20	C ₁₁ H ₁₆ ClN ₇ O
50		n-C ₆ H ₁₃ -	Cl	H	H	H	--	192,5-4,5	C ₁₀ H ₁₇ ClN ₈ O
51			Cl	H	H	H	--	234,5-6,5	C ₇ H ₉ ClN ₆ OS
52		(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	Cl	H	H	H	--		
53		CH ₃ S-	Cl	H	H	H	--		

1

5

10

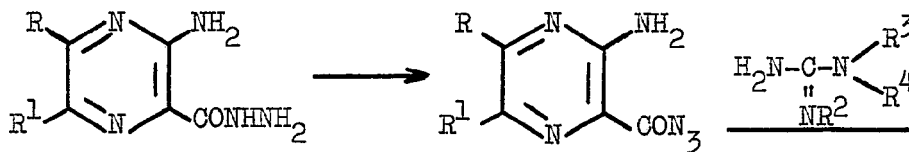
15

20

25

30

TABLA II



1
5
10
15
20
25
30




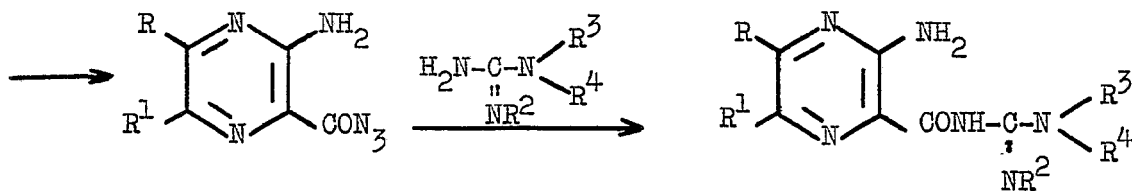
Ej.	Material de partida del ejemplo	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. la azi
38	1	(C ₂ H ₅) ₂ N-	Cl	H	H	H	--
39	2	C ₂ H ₅ NH-	Cl	H	H	H	--
40	3	CH ₂ =CHCH ₂ NH-	Cl	H	H	H	--
41	4	(CH ₃) ₂ N-	CH ₃	H	H	H	--
42	5	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ -	Cl	H	H	H	--
43	6	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH-NH-} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Cl	H	H	H	--
44	7	Cl-  -CH ₂ NH-	Cl	H	H	H	--
45	8		CH ₃	H	H	H	--
46	9	CH ₃ NH-	Cl	H	H	H	--
47	10	n-C ₄ H ₉ NH-	Cl	H	H	H	--
48	11	n-C ₃ H ₇ NH-	Cl	H	H	H	--
49	12	HO(CH ₂) ₂ NH-	Cl	H	H	H	153°
50	13	n-C ₆ H ₁₃ -	Cl	H	H	H	--
51	14	 -NH-	Cl	H	H	H	--
52	15	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH-	Cl	H	H	H	--
53	16	CH ₃ S-	Cl	H	H	H	--




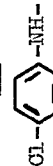



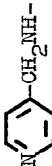
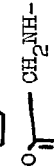
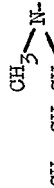
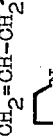
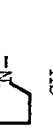


TABLA II



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. de la azida	p.f. del producto °C	Fórmula em- pírica
	Cl	H	H	H	--	215	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₇ O
	Cl	H	H	H	--	217-18	C ₈ H ₁₂ ClN ₇ O
NH-	Cl	H	H	H	--	213-14	C ₉ H ₁₂ ClN ₇ O
	CH ₃	H	H	H	--	262	C ₉ H ₁₅ N ₇ O·2HCl
	Cl	H	H	H	--	229-30	C ₉ H ₁₄ ClN ₇ O
NH-	Cl	H	H	H	--	215	C ₉ H ₁₄ ClN ₇ O
CH ₂ NH-	Cl	H	H	H	--	225-6	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₇ O
	CH ₃	H	H	H	--		
	Cl	H	H	H	--	238-9	C ₇ H ₁₀ ClN ₇ O
	Cl	H	H	H	--	219,5	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₇ O
	Cl	H	H	H	--	221-2	C ₉ H ₁₄ ClN ₇ O
H-	Cl	H	H	H	153°C	272-3	C ₈ H ₁₂ ClN ₇ O ₂ ·HCl
	Cl	H	H	H	--		
	Cl	H	H	H	--	219-20	C ₁₁ H ₁₆ ClN ₇ O
(H ₂) ₂ NH-	Cl	H	H	H	--	192,5- 4,5	C ₁₀ H ₁₇ ClN ₈ O
	Cl	H	H	H	--	234,5- 6,5	C ₇ H ₉ ClN ₆ OS

TABLA II (continuación)

El.	Material de partida del ejemplo	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. de la azida	p.f. del producto	Fórmula empírica
54	17	HS-	Cl	H	H	H	---	236,5	C ₆ H ₇ ClN ₆ O ₈
55	18		Cl	H	H	H	---	220-1,5	C ₁₀ H ₁₄ ClN ₇ O
56	19	HO-	Cl	H	H	H	---	> 310	C ₆ H ₈ N ₆ O ₂ .HCl
57	20	n-C ₃ H ₇ S-	Cl	H	H	H	143,90		
58	21	CH ₃ -	Br	H	H	H	---	288	C ₇ H ₉ BrN ₆ O.HCl
59	22		Cl	H	H	H	---	213-15	C ₉ H ₁₂ ClN ₇ O
60	23	CH ₃ - 	Cl	H	H	H	---	216-17	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₇ O
61	24	Cl- 	Cl	H	H	H	---	276-8	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₇ O
62	25	 -(CH ₂) ₂ NH-	Cl	H	H	H	---	199-202	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₇ O.HCl
63	26			H	H	H	92-3,90	205-6	C ₁₄ H ₁₇ N ₇ O
64	27	CF ₃ CH ₂ NH-	Cl	H	H	H	---	232-3	C ₈ H ₉ ClF ₃ N ₇ O
65	28		Cl	H	H	H	---	239-40	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₈ O
66	29		Cl	H	H	H	---	217-18	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₇ O ₂
67	30	C ₂ H ₅ S-	Cl	H	H	H	151,90		
68	31	n-C ₃ H ₇ S-	Cl	H	H	H	132-3,90		
69	32		Cl	H	H	H	---	207-8	C ₁₀ H ₁₄ ClN ₇ O
70	33		Cl	H	H	H	---	244,5-5,5	C ₁₀ H ₁₄ ClN ₇ O
71	34		Cl	H	H	H	102-6,90	214-15	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₇ O

1

5

10

15

20

25

30



1 TABLA II (continuación)






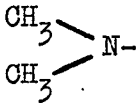



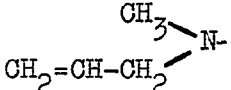

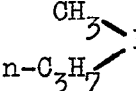
	Ej.	Material de partida del ejemplo	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. la azi
5	54	17	HS-	Cl	H	H	H	--
	55	18	 -CH ₂ NH-	Cl	H	H	H	--
	56	19	HO-	Cl	H	H	H	--
	57	20	n-C ₃ H ₇ S-	Cl	H	H	H	143 ^o
10	58	21	CH ₃ -	Br	H	H	H	--
	59	22	 -NH-	Cl	H	H	H	--
	60	23	CH ₃ -  -CH ₂ NH-	Cl	H	H	H	--
	61	24	Cl-  -NH-	Cl	H	H	H	--
15	62	25	 -(CH ₂) ₂ NH-	Cl	H	H	H	--
	63	26	 N-		H	H	H	92-3 ^o
	64	27	CF ₃ CH ₂ NH-	Cl	H	H	H	--
20	65	28	 -CH ₂ NH-	Cl	H	H	H	--
	66	29	 -CH ₂ NH-	Cl	H	H	H	--
	67	30	C ₂ H ₅ S-	Cl	H	H	H	151 ^o 0
25	68	31	n-C ₅ H ₁₁ S-	Cl	H	H	H	132-3
	69	32		Cl	H	H	H	--
	70	33	 N-	Cl	H	H	H	--
30	71	34	 N- n-C ₃ H ₇	Cl	H	H	H	102-6



TABLA II (continuación)


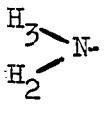
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. de la azida	p.f. del producto °C	Fórmula em- pírica
	Cl	H	H	H	--	236,5	C ₆ H ₇ ClN ₆ O ₈
H-	Cl	H	H	H	--	220- 1,5	C ₁₀ H ₁₄ ClN ₇ O
	Cl	H	H	H	--	>310	C ₆ H ₈ N ₆ O ₂ .HCl
	Cl	H	H	H	143°C		
	Br	H	H	H	--	288	C ₇ H ₉ BrN ₆ O.HCl
	Cl	H	H	H	--	213-15	C ₉ H ₁₂ ClN ₇ O
-CH ₂ NH-	Cl	H	H	H	--	216-17	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₇ O
-NH-	Cl	H	H	H	--	276-8	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₇ O
(I ₂) ₂ NH-	Cl	H	H	H	--	199-202	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₇ O.HCl
		H	H	H	92-3°C	205-6	C ₁₄ H ₁₇ N ₇ O
-	Cl	H	H	H	--	232-3	C ₈ H ₉ ClF ₃ N ₇ O
₂ NH-	Cl	H	H	H	--	239-40	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₈ O
₂ NH-	Cl	H	H	H	--	217-18	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₇ O ₂
	Cl	H	H	H	151°C		
-	Cl	H	H	H	132-3°C		
	Cl	H	H	H	--	207-8	C ₁₀ H ₁₄ ClN ₇ O
	Cl	H	H	H	--	244,5- 5,5	C ₁₀ H ₁₄ ClN ₇ O
N-	Cl	H	H	H	102-6°C	214-15	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₇ O



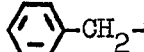

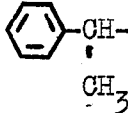
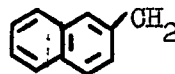

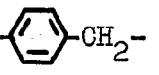
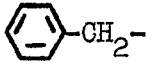
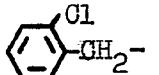
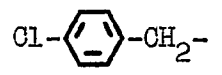



TABLA II (continuación)

Em.	Material de partida del ejemplo	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	P.f. de la azida	P.f. del producto gC	Fórmula empírica
5	72	(OH ₃) ₂ N-	Cl	H	H	H	---	216-17	C ₈ H ₁₂ ClN ₇ O
	73	H	Cl	H	H	H	155gC		
	74	OH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	Cl	H	H	H	140gC		
	75	H		H	H	H	158gC		
10	76	NH ₂	Cl	H	H	HOCH ₂ CH ₂ -	---	228,5-9,5	C ₈ H ₁₂ ClN ₂ O ₂ .HCl
	77	NH ₂	Cl	H	H		---	272	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₇ O. CH ₃ SO ₃ H
	78	NH ₂	Cl	H	H		---	215-16	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₇ O
15	79	NH ₂	Cl	H	H		---	216-19,5	
	80	NH ₂	Cl	H	H		---	153-60	
	81	NH ₂	Cl	H	H		---	243,5-5,5	
20	82	NH ₂	Cl	H	H		---	280,5-3,5	
	83	NH ₂	Cl	H	H		---	210-12	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₇ O
	84	NH ₂	Cl	H	OH ₃		---	274,5	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₇ O.HCl
25	85	NH ₂	Cl	H	H		---	220-3	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₇ O
	86	NH ₂	Cl	H	H		---	204-6	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₇ O
30	87	NH ₂	Cl	H	H		---	175,5-9,5	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₇ O ₂

1

TABLA II (continuación)

	<u>Ej.</u>	<u>Material de partida del ejemplo</u>	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>p.f. la az:</u>
5	72	6	(CH ₃) ₂ N-	Cl	H	H	H	--
	73	conocido	H	Cl	H	H	H	155:
	74	conocido	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	Cl	H	H	H	140:
	75	conocido	H		H	H	H	158:
10	76	37-A	NH ₂	Cl	H	H	HOCH ₂ CH ₂ -	--
	77	37-A	NH ₂	Cl	H	H		--
	78	37-A	NH ₂	Cl	H	H		--
15	79	37-A	NH ₂	Cl	H	H	F- 	--
	80	37-A	NH ₂	Cl	H	H		--
	81	37-A	NH ₂	Cl	H	H		--
20	82	37-A	NH ₂	Cl	H	H		--
	83	37-A	NH ₂	Cl	H	H	CH ₃ - 	--
	84	37-A	NH ₂	Cl	H	CH ₃		--
25	85	37-A	NH ₂	Cl	H	H		--
	86	37-A	NH ₂	Cl	H	H	Cl- 	--
	87	37-A	NH ₂	Cl	H	H	CH ₃ O- 	--

30



TABLA II (continuación)



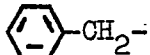

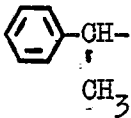

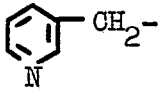
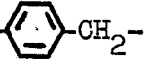
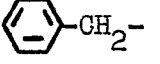
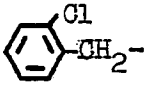
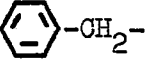
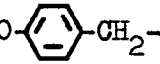
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. de la azida	p.f. del producto °C	Fórmula em- pírica
	Cl	H	H	H	--	216-17	C ₈ H ₁₂ ClN ₇ O
	Cl	H	H	H	155°C		
NH-	Cl	H	H	H	140°C		
		H	H	H	158°C		
	Cl	H	H	HOCH ₂ CH ₂ -	--	228,5- 9,5	C ₈ H ₁₂ ClN ₂ O ₂ ·HCl
	Cl	H	H		--	272	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₇ O. CH ₃ SO ₃ H
	Cl	H	H		--	215-16	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₇ O
	Cl	H	H	F- 	--	216- 19,5	
	Cl	H	H		--	153-60	
	Cl	H	H		--	243,5- 5,5	
	Cl	H	H		--	280,5- 3,5	
	Cl	H	H	CH ₃ - 	--	210-12	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₇ O
	Cl	H	CH ₃		--	274,5	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₇ O·HCl
	Cl	H	H		--	220-3	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₇ O
	Cl	H	H	Cl- 	--	204-6	C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₇ O
	Cl	H	H	CH ₃ O- 	--	175,5- 9,5	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₇ O ₂



TABLE II (continuación)

Ej.	Material de partida del ejemplo	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	P.f. de la azida	P.f. del producto	Fórmula empírica
88	37-A	NH ₂	Cl	H	H		--	220-2	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₇ O
89	37-A	NH ₂	Cl	H	H		--	267,5-70,5	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₃ N ₇ O.HCl
90	36	H	Br	H	H	H	13500		
91	37-A	NH ₂	Cl	H	H		--	216-19	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₃ N ₇ O
92	37-A	NH ₂	Cl	H	H		--	219-21,5	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₇ O
93	37-A	NH ₂	Cl	H	CH ₃	OH ₃	--	275	C ₈ H ₁₂ ClN ₇ O.HCl.2H ₂ O
94	37-A	NH ₂	Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	--	265	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₇ O
95	37-A	NH ₂	Cl	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	--	148-9	C ₁₄ H ₂₄ ClN ₇ O
96	37-A	NH ₂	Cl	H	-(CH ₂) ₄ -	—	--		
97	37-A	NH ₂	Cl	H	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	—	--		
98	37-A	NH ₂	Cl	CH ₃	CH ₃	H	--		
99	6		Cl	H	CH ₃	OH ₃	--	238,5-40,5	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₇ O
100	3	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Cl	H	CH ₃	OH ₃	--	213-15	C ₁₁ H ₁₆ ClN ₇ O
101	10	n-C ₄ H ₉ -NH-	Cl	H	CH ₃	OH ₃	--	187,5	C ₁₂ H ₂₀ ClN ₇ O
102	18		Cl	H	CH ₃	OH ₃	--	196,7	C ₁₂ H ₁₈ ClN ₇ O
103	6	(CH ₃) ₂ N-	Cl	H	CH ₃	OH ₃	--	219	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₇ O
104	5		Cl	H	CH ₃	OH ₃	--	217-18	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₇ O
105	1	(C ₂ H ₅) ₂ N-	Cl	H	CH ₃	CH ₃	--	212-14	C ₁₂ H ₂₀ ClN ₇ O

1

5

10

15

20

25

30

TABLA II (continuación)





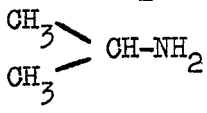
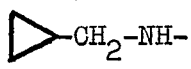
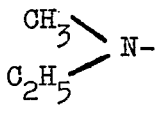

	Ej.	Material de partida del ejemplo	R	R ¹	R ²	R ³	R
1							
5	88	37-A	NH ₂	Cl	H	H	CH ₃ - 
	89	37-A	NH ₂	Cl	H	H	Cl- 
	90	36	H	Br	H	H	
10	91	37-A	NH ₂	Cl	H	H	Cl- 
	92	37-A	NH ₂	Cl	H	H	
	93	37-A	NH ₂	Cl	H	CH ₃ -	C
15	94	37-A	NH ₂	Cl	H	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅
	95	37-A	NH ₂	Cl	H	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₄
	96	37-A	NH ₂	Cl	H	-(CH ₂) ₄ -	
	97	37-A	NH ₂	Cl	H	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	
20	98	37-A	NH ₂	Cl	CH ₃ -	CH ₃ -	H
	99	6		Cl	H	CH ₃	CH
	100	3	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Cl	H	CH ₃	CH
25	101	10	n-C ₄ H ₉ -NH-	Cl	H	CH ₃	CH
	102	18		Cl	H	CH ₃	CH
	103	6	(CH ₃) ₂ N-	Cl	H	CH ₃	CH
	104	5		Cl	H	CH ₃	CH
30	105	1	(C ₂ H ₅) ₂ N-	Cl	H	CH ₃	CH



TABLA II (continuación)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. de la azida	p.f. del producto a C	Fórmula empírica	
Cl	H	H		--	220-2	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₇ O	
Cl	H	H		--	267,5-70,5	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₃ N ₇ O.HCl	
Br	H	H	H	135 ^o C			
Cl	H	H		--	216-19	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₃ N ₇ O	
Cl	H	H		--	219-21,5	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₇ O	
Cl	H	CH ₃ -	CH ₃	--	275	C ₈ H ₁₂ ClN ₇ O.HCl.2H ₂ O	
Cl	H	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	--	265	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₇ O	
Cl	H	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₄ H ₉ -	--	148-9	C ₁₄ H ₂₄ ClN ₇ O	
Cl	H	-(CH ₂) ₄ -	—	--			
Cl	H	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	—	--			
Cl	CH ₃ -	CH ₃ -	H	--			
-NH ₂	Cl	H	CH ₃	CH ₃	--	238,5-40,5	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₇ O
I ₂ -	Cl	H	CH ₃	CH ₃	--	213-15	C ₁₁ H ₁₆ ClN ₇ O
I-	Cl	H	CH ₃	CH ₃	--	187,5	C ₁₂ H ₂₀ ClN ₇ O
NH-	Cl	H	CH ₃	CH ₃	--	196,7	C ₁₂ H ₁₈ ClN ₇ O
	Cl	H	CH ₃	CH ₃	--	219	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₇ O
	Cl	H	CH ₃	CH ₃	--	217-18	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₇ O
-	Cl	H	CH ₃	CH ₃	--	212-14	C ₁₂ H ₂₀ ClN ₇ O

TABLA II (continuación)

Et.	Material de partida del ejemplo	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. de la azida	p.f. del producto	Fórmula empírica
106	37-A	NH ₂	Cl	-(CH ₂) ₂ -	—	H	—	—	
107	37-A	NH ₂	Cl	-(CH ₂) ₃ -	—	H	—	—	
108	35		Cl	H	H	H	—	—	

10

15

20


25

30



TABLA II (continuación)

1

<u>Ej.</u>	<u>Material de partida del ejemplo</u>	<u>R</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>
106	37-A	NH ₂	Cl	$\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$		H
107	37-A	NH ₂	Cl	$\text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---}$		H
108	35	 -CH ₂ S-	Cl	H	H	H

10

15

20

25

30



10 APR 1968

- 1 (b) hidroxilo,
(c) alquilo inferior,
(d) arilo mononuclear,
(e) mercapto,
- 5 (f) alquiltio inferior,
(g) fenilalquil(inferior)tio,
(h) $-N \begin{matrix} R^5 \\ R^6 \end{matrix}$, donde R^5 es un miembro seleccionado
entre el grupo formado por
- 10 (1) hidrógeno,
(2) alquilo inferior,
(3) alqueno inferior y
 R^6 es un miembro seleccionado entre el grupo por
- 15 (1) hidrógeno,
(2) alqueno inferior,
(3) cicloalquilo inferior,
(4) fenilo,
(5) alquil(inferior)fenilo,
(6) halofenilo,
- 20 (7) alquilo inferior,
(8) hidroxialquilo inferior,
(9) dialquil(inferior)aminoalquilo(inferior),
(10) cicloalquil(inferior)alquilo(inferior),
(11) fenilalquilo inferior,
- 25 (12) alquil(inferior)fenilalquilo(inferior),



- 1 (14) ω, ω, ω -trifluoralquilo inferior,
(15) piridilalquilo inferior,
(16) furilalquilo inferior y
(17) alcoxi(inferior)alquilo(inferior);
- 5 R^5 y R^6 , cuando ambos son alquilo inferior,
pueden estar unidos entre sí para formar con
el átomo de nitrógeno al que se encuentran
unidos un grupo heterocíclico;
- R^1 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
- 10 (a) halógeno,
(b) alquilo inferior,
(c) fenilo y
(d) halofenilo;
- R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno de ellos
- 15 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
(a) hidrógeno,
(b) alquilo inferior,
(c) cuando ambos representan alquilo inferior pue-
den estar unidos entre sí para formar una es-
- 20 tructura cíclica con los átomos de nitrógeno a
los que se encuentran unidos;
- R^4 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
- 25 (a) hidrógeno,
(b) alquilo inferior,
(c) fenilalquilo inferior,



- 1 (d) naftilalquilo inferior,
- (e) halofenilalquilo inferior,
- (f) alquil(inferior)fenilalquilo(inferior),
- (g) alcoxi(inferior)fenilalquilo(inferior),
- 5 (h) heterocicloalquilo inferior,
- (i) hidroxialquilo inferior,
- (j) fenilo,
- (k) alquil(inferior)fenilo,
- (l) alcoxi(inferior)fenilo y
- 10 (m) halofenilo;

R^3 y R^4 , cuando ambos son alquilo inferior, pueden estar unidos directamente entre sí para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un miembro seleccionado entre el grupo formado por anillos de 5-8 miembros; y

15 R^3 y R^4 , cuando ambos son alquilo inferior, pueden estar unidos entre sí a través de un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y nitrógeno para formar con el átomo de nitrógeno al que están unidos un

20 miembro seleccionado entre el grupo formado por anillos de 5-8 miembros.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R^2 , R^3 y R^4 son cada uno de ellos hidrógeno.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R^2 y R^3 son cada uno de ellos hidrógeno y R^4 es

25



1 hidroxiétilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R es amino y R^1 es cloro.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R es hidrógeno y R^1 es cloro.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R es dimetilamino y R^1 es cloro.

10 7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R, R^2 , R^3 y R^4 son cada uno de ellos hidrógeno y R^1 es bromo, dando así (3-amino-6-bromopirazinoil)guanidina.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R, R^2 , R^3 y R^4 son cada uno de ellos hidrógeno y R^1 es cloro, dando así (3-amino-6-cloropirazinoil)guanidina.

15 9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R es amino, R^1 es cloro y R^2 , R^3 y R^4 son cada uno de ellos hidrógeno, dando así (3,5-diamino-6-cloropirazinoil)guanidina.

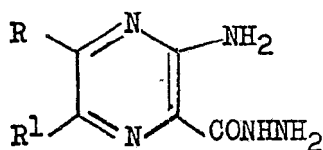
20 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R es dimetilamino, R^1 es cloro, R^2 , R^3 y R^4 son cada uno de ellos hidrógeno, dando así (3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinoil)guanidina.

25 11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la azida de ácido pirazinoico 3-amino-5- y/o 6-sustituidos utilizada como producto de partida, se prepara --

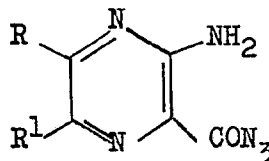


1 por tratamiento de una hidrazida de ácido pirazinoico 3-
amino-5- y/o 6-sustituído con ácido nitroso acuoso.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 11,
en el que la hidrazida de ácido pirazinoico y la azida -
5 del ácido pirazinoico responden respectivamente a las -
estructuras I y II:



I



II

10

donde R y R¹ tienen los significados asignados a los mis-
mos en la Reivindicación 1.

13. Se reivindica por último, como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
15 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN MIEMBRO SELEC-
CIONADO ENTRE EL GRUPO FORMADO POR UNA PIRAZINOILGUANIDINA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la -
presente memoria, que consta de treinta páginas mecanogra-
fiadas...

20

Madrid, 10 de abril de 1.968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25