

362543



Como divisional de la solicitud de Patente núm. 347.150
del 14 de noviembre de 1.967.-

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

correspondiente a la solicitud de una

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

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
nº 594.996 de 17 de noviembre de 1.966.

gc.-



- 1 bono,
- (e) alquilo inferior de 1 a unos 5 átomos de carbono,
- (f) ω, ω, ω -trifluoralquilo inferior, como trifluor-
- 5 metilo, trifluoretilo y similares,
- (g) cicloalquilo inferior de 3 a 6 átomos de carbono,
- (h) arilo mononuclear, preferiblemente fenilo y
- (i) $N \begin{cases} R^5 \\ R^6 \end{cases}$ donde
- 10
- 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) alcoxilo, preferiblemente de hasta
- 25 3 átomos de carbono,



- 1 (c) trifluormetilo,
- (d) cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- 5 (e) arilo 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,
- (4) alquenilo inferior de 2 a unos 5 átomos de carbono,
- 15 (5) alquinilo inferior de 3 a unos 5 átomos de carbono,
- (6) cicloalquilo inferior de 3 a 6 átomos de carbono,
- 20 (7) arilo, 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 R⁵ y R⁶ 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;
- R² representa
- (a) hidrógeno,
 - (b) alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono;
- 20 R³ representa
- (a) hidrógeno,
 - (b) alquilo inferior de 1 a unos 5 átomos de car-
bono;
- R⁴ representa
- 25 (a) hidrógeno,



- 1 (b) alquilo inferior de 1 a unos 5 átomos de car
bono,
- (c) alquilo inferior sustituido con sustituyen-
tes como
- 5 (1) arilo, como naftilo o fenilo,
(2) fenilo sustituido, por ejemplo con haló-
geno, como cloro o flúor, alquilo infe-
rior o alcoxi inferior, cada uno de ellos
de 1 a 3 átomos de carbono,
- 10 (3) sustituyentes heterocíclicos como octahi-
dro-1-azocinilo, hexahidro-1-azepinilo y
piridilo,
(4) hidroxilo,
- (d) arilo mononuclear, especialmente fenilo, sin
15 sustituir o sustituido con
- (1) alquilo inferior de 1 a 3 átomos de car-
bono,
(2) alcoxilo inferior de 1 a 3 átomos de car
bono,
- 20 (3) halógeno, en particular cloro o flúor;
- R^3 y R^4 también pueden ser grupos alquilo inferiores li
gados entre sí ya sea directamente o a través de
otro heteroátomo para formar un anillo de 5 a 8 mien
bros, formando así con el átomo de nitrógeno al que
están unidos radicales como 1-pirrolidinilo, piperi-
- 25



1 dino, morfolino y similares;
R² y R³ 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) OR⁷ donde R⁷ representa

(1) hidrógeno,

10 (2) alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbo-
no,

(3) fenilalquilo inferior y

(b) SR⁸ donde R⁸ 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.

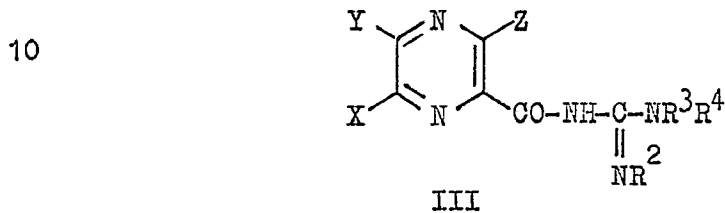
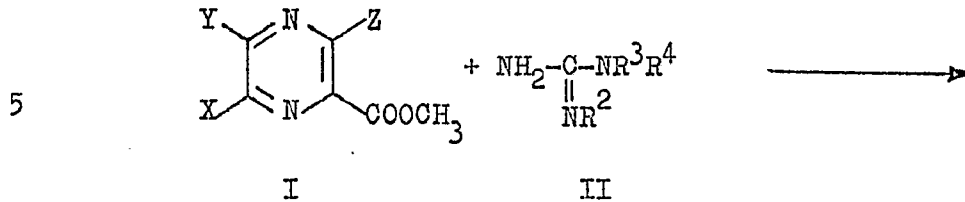
20 Los compuestos de pirazinoilguanidina de este in-
vento son agentes diuréticos y saluréticos útiles en el
tratamiento del edema, hipertensión y otras enfermedades
que responden a la terapia diurética.

25 Los compuestos de este invento se preparan por
uno de los dos métodos siguientes en los que los radi-
cales X, Y, Z, R², R³ y R⁴ son los definidos anterior-



1 mente:

METODO A



15 La síntesis por el Método A implica la reacción de un éster de ácido pirazinoico del tipo ilustrado por el Compuesto I con una guanidina del tipo ilustrado por el Compuesto II. Se indica el éster metílico solamente con fines ilustrativos, ya que el éster puede ser el de algunos otros alcoholes, especialmente alcoholes alifáticos inferiores, de preferencia alcoholes inferiores. Debe notarse que este radical alcoxi (éster)

20 ter) no aparece en el producto final deseado.

De preferencia la síntesis anterior se realiza en condiciones anhidras, con o sin un disolvente como

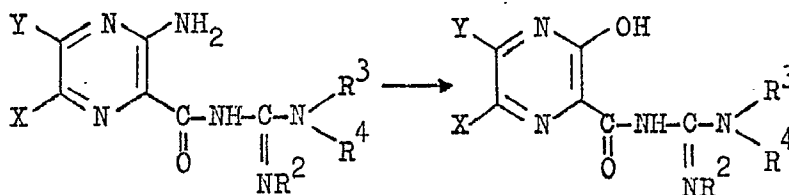
25 el metanol, etanol, alcohol isopropílico u otros disol-



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, R², R³ y R⁴ 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 guani-
20 dina ni a un grupo amino en la posición 5, es decir
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-
25 noilguanidina en agua y disolverlo mediante adición de



1969

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



1969

1 nitrito sódico o potásico. Una vez completada la adi-
cación 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-
cado y recristalización.

15

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



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



1

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

5

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 diluída de un álcali y volviéndolo a precipitar con ácido.

10

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

15

Los ésteres 3-alquiltio-, 3-aralquiltio- y 3-aril-tio-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.

20

Los 3-aminopirazinoatos de alquilo intermedios y las guanidinas sustituídas 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

25



1 1964, cuyas descripciones se incluyen aquí por refe-
rencia.

5 En algunos casos puede ser conveniente prepara-
rar una sal de ácido, farmacéuticamente aceptable, de
estos compuestos, haciendo reaccionar la base libre
con un ácido como el clorhídrico, bromhídrico, fosfó-
rico, sulfúrico, maleico, tartárico, salicílico, cí-
trico y similares. Estas sales deben considerarse in-
cluídas en este invento y también incluídas dentro de
10 los límites de las reivindicaciones.

Los productos de este invento pueden ser adminis-
trados al hombre o a los animales en forma de píldoras,
tabletas, cápsulas, elixires, preparaciones inyecta-
bles y similares y pueden comprender uno o más de los
15 compuestos de este invento como único ingrediente ac-
tivo 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 agen-
tes 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.



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 $C_6H_5BrN_2O_3$:



1 C, 30,92; H, 2,16; N, 12,02;

Encontrado: C, 31,24; H, 2,45; N, 11,94.

EJEMPLO 2

3-Hidroxy-5-etilamino-6-cloropirazinoato de metilo

5 Sobre una solución agitada de 23,0 g (0,1 moles)
de 3-amino-5-etilamino-6-cloropirazinoato de metilo en
75 ml de ácido sulfúrico concentrado mantenida a 5-10°C
se añade una solución fría de 6,9 g (0,1 moles) de ni-
trito sódico en 75 ml de ácido sulfúrico concentrado.
10 La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas sin
enfriamiento y después se vierte sobre 1000 g de hielo
con lo que precipita un sólido de color amarillo páli-
do. El precipitado se recupera por filtración y se seca
dando 17,2 g (75 %) de producto que funde a 180-184°C.
15 El producto puro se obtiene por cristalización en una
mezcla 1:1 de etanol-agua y tiene un punto de fusión
de 182-184°C.

Análisis calculado para $C_8H_{10}N_3O_3Cl$:

C, 41,48; H, 4,35; N, 18,14;

20 Encontrado: C, 41,06; H, 4,46; N, 17,96.

EJEMPLO 3

3-Hidroxi-5-dimetilamino-6-cloropirazinoato de metilo

Se añaden 4,6 g (0,02 moles) de 3-amino-5-dime-
tilamino-6-cloropirazinoato de metilo sobre 8 ml de
25 ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se enfría a



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

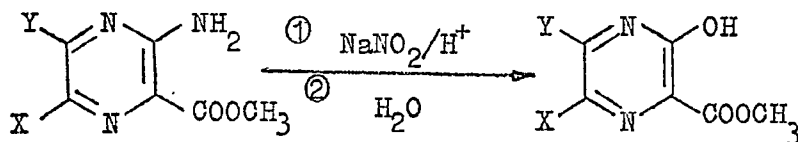
Encontrado: N, 18,12.

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

1

TABLA I



5

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

15

EJEMPLO 13

20

3-Metoxi-6-cloropirazinoato de metilo

25

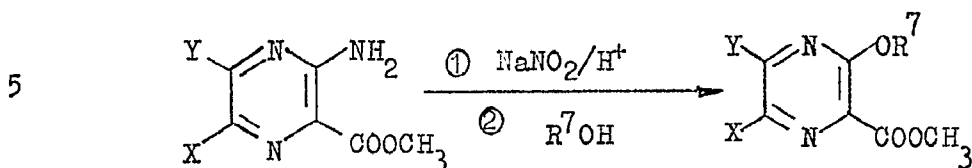
Se agregan lentamente 18,7 g (0,1 moles) de 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo sobre una solución agitada de ácido sulfúrico concentrado (75 ml) a 0-5°C. A continuación se añade lentamente una solución de 9 g (0,13 moles) de nitrito sódico en 75 ml



1509

1 noatos de metilo correspondientes descritos en la
Tabla II.

TABLA II



Ejemplo	X	Y	R ⁷
14	H	CH ₃	CH ₃ -
10 15	C ₂ H ₅	H	CH ₃ -
16	H	CF ₃	C ₂ H ₅ -
17	H	OH	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
18	H	OCH ₃	n-C ₄ H ₉ -
15 19	Cl	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-NH-CH-CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃ -
20	Cl		n-C ₅ H ₁₁ -
21	Cl	-SCH ₃	CH ₃ -
22		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃ -
20 23	Cl	CH ₃	

EJEMPLO 24

3-Bromo-6-cloropirazinoato de metilo

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



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 razinoato 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 R⁷OH en lugar del metanol utilizado en el
25 Ejemplo 13, se obtienen los 3-alcoxi-5-Y-6-X-pirazi-



1969

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
5 solución 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.

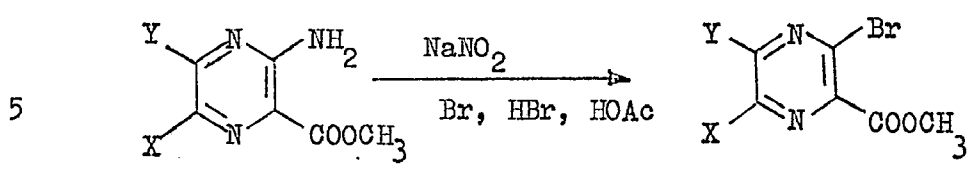
20 Siguiendo prácticamente el mismo procedimiento
descrito en el Ejemplo 24, pero sustituyendo el 3-ami-
no-6-cloropirazinoato de metilo como material de parti-
da por una cantidad equimolecular del 3-amino-5-Y-6-X-
pirazinoato de metilo apropiado identificado en la Ta-
bla III, se obtienen los 3-bromo-5-Y-6-X-pirazinoatos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



1969

1 tada Tabla III.

TABLA III



Ejemplo	X	Y
25	Br	H
10 -26		H
-27	Cl	C ₂ H ₅ NH-
28	Br	
29	CH ₃	CH ₃
15 30	H	
31		H
32	H	
20 33		H
34	H	
35	Cl	n-C ₆ H ₁₃ NH
36	Cl	
25 37	Cl	



1969

1

EJEMPLO 383-Mercapto-6-cloropirazinoato de metilo

Se calienta a reflujo durante 30 minutos una sus-
pensión de 4,8 g (0,02 moles) de sulfuro sódico y 5,9
5 g (0,156 átomos-gramo) de azufre en 40 ml de etanol.
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
10 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 393-Mercaptopirazinoato de metilo

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-
25 tanol. Sobre la solución resultante se añaden 8 g



1 (0,037 moles) de 3-bromopirazincato de metilo y la
mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. La
solución se evapora a vacío hasta un volumen de 30
5 ml, se añaden 100 ml de agua y la mezcla se acidula
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



1969

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 recrystaliza 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-
20 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 recrystalización en metanol se obtiene un
25 material con un punto de fusión de 136-137°C.



1969

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.

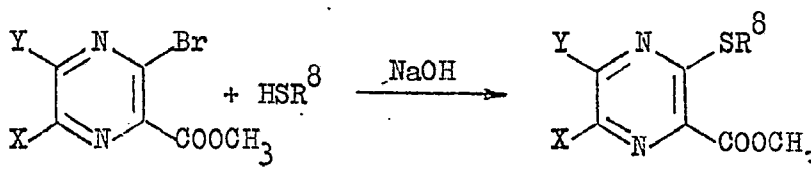
5

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

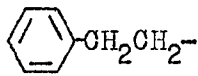
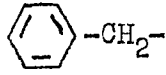
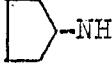
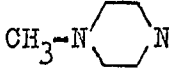


25

Ej.	Material de partida preparado en el Ejemplo	X	Y	R^8
43	29	CH_3	CH_3	C_2H_5
44	30	H		$n\text{-C}_4\text{H}_9$
45	31		H	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$
46	32	H		
47	33	Cl -	H	- CH_2



1969

TABLA IV (continuación)

Ej.	Material de partida preparado en el Ejemplo	X	Y	R ⁸
5	48	34	H	
	49	35	Cl	
	50	36	Cl	 CH ₃
10	51	37	Cl	 CH ₃
	52	26		H 

EJEMPLO 53

Hidrocloreuro de (3-hidroxi-6-bromopirazinoil)guanidina

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 hidrocloreuro 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-bromopirazinoato 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
enfria. El hidrocioruro de (3-hidroxi-6-bromopirazi-
5 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

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

Se agregan 5,0 g (0,052 moles) de hidrocioruro
15 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 hidrocioru-
ro del producto. La sal se recristaliza en una solución
al 1 % de ácido clorhídrico obteniéndose 0,6 g de hi-
25 drocioruro de (3-hidroxi-5-dimetilamino-6-cloropirazi-



1969

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 reflujo 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-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 clorhídrico 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.).

20

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

--



1

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-
5 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
10 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
15 de (3-mercapto-6-cloropirazinoil)guanidina que se se-
para se aísla por filtración y se seca. El rendimien-
to 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 pre-
20 cipita 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;

25

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



1969

1

EJEMPLO 57Hidrocioruro de (3-metilmercapto-6-bromopirazinoil)-
guanidina

5 Se disuelven 920 mg (0,04 moles) de sodio en 100 ml de metanol en condiciones anhidras. Se enfria la soluci3n y se agregan 3,8 g (0,04 moles) de hidrocioruro de guanidina seco y pulverizado. La mezcla se agita mec3nicamente y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Despu3s de enfriar y separar el cloruro s3dico por filtraci3n, 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 disoluci3n. La mezcla de reacci3n se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos y el producto que se separa se aisla por filtraci3n. El s3lido se disuelve en 3cido clorh3drico 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. 271,5-276,5°C (desc.). Por recristalizaci3n en agua conteniendo una pequea cantidad de 3cido clorh3drico se obtiene un material que funde a 276,5-279,5°C (desc.).

10

15

20

25

An3lisis calculado para $C_7H_9BrClN_5OS$:

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

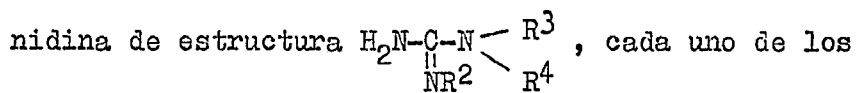
Encontrado: C, 25,85; H, 2,85; N, 21,33; S, 9,70.



1969

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



cuales está identificado en la siguiente tabla, se producen las 1-(3-Z-5-Y-6-X-pirazinoil)-2-R²-3-R³-3-R⁴-guanidinas correspondientes descritas en la Tabla V.

10

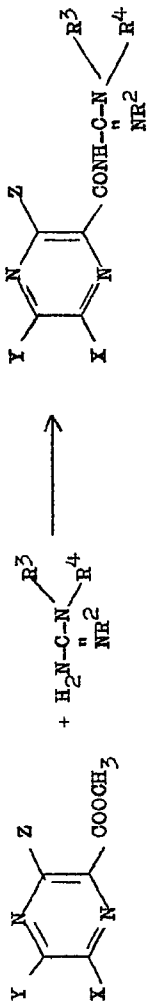
15

20

25

15 ENE 1969

TABLA V



Origen del material de partida

Ejemplo	X	Y	Z	R ²	R ³	R ⁴
58	Cl	C ₂ H ₅ NH	SH	H	H	H
59	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH
60	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	H	H	H
61	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₇
62	H	H	SH	H	H	H
63		H		H	H	H
64	Cl		OH	CH ₃	H	CH ₃
65	Br	H	OH	H	H	
66	Cl	H	OCH ₃	H	H	-CH ₂ -
67	H	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃
68	Cl	H	SH	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
69	Cl	H	SE	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉
70	Br	H	SCH ₃	CH ₃	H	CH ₃
71	I	H	OH	H	H	
72	H	-CF ₃	OC ₂ H ₅	H	H	-CH ₂ CH ₂ -
73	H	OH	n-C ₃ H ₇ O	H	H	CH ₃
74	H	OCH ₃	n-C ₄ H ₉ O	H	(CH ₂) ₄	
75	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ S-	H	H	

1

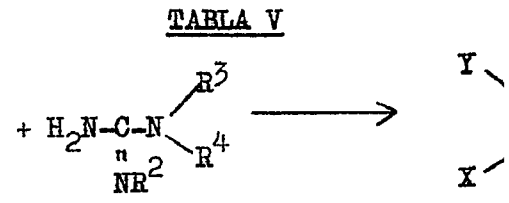
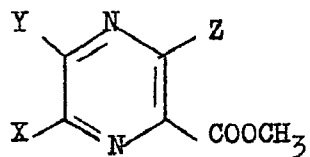
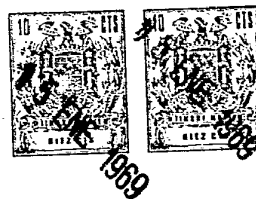


TABLA V

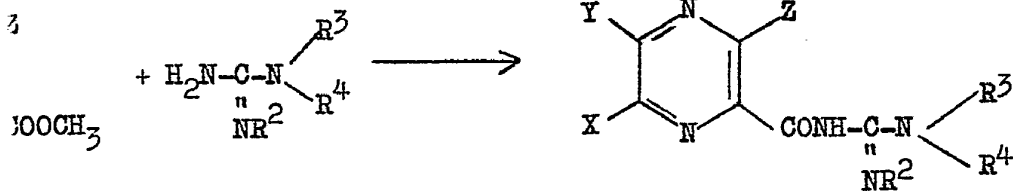
5

Ejemplo	Origen del material de partida	X	Y	Z
58	41	Cl	C ₂ H ₅ NH	SH
10 59	14	H	CH ₃	OCH ₃
60	15	C ₂ H ₅	H	OCH ₃
61	15	C ₂ H ₅	H	OCH ₃
62	39	H	H	SH
15 63	52		H	S-
64	3	Cl		OH
65	1	Br	H	OH
66	13	Cl	H	OCH ₃
20 67	14	H	CH ₃	OCH ₃
68	38	Cl	H	SH
69	38	Cl	H	SH
70	42	Br	H	SCH ₃
71	4	I	H	OH
25 72	16	H	-CF ₃	OC ₂ H ₅
73	17	H	OH	n-C ₃ H ₇ O
74	18	H	OCH ₃	n-C ₄ H ₉ O
30 75	43	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ S-



3
300CH₃

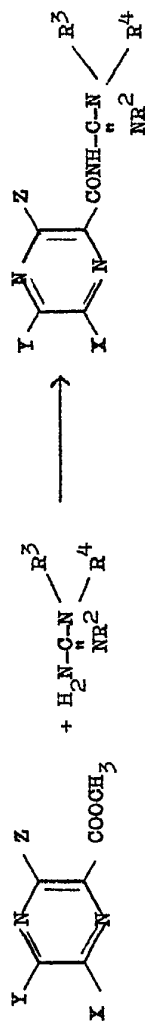
TABLA V



Y	Z	R ²	R ³	R ⁴
C ₂ H ₅ NH	SH	H	H	H
CH ₃	OCH ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH
H	OCH ₃	H	H	H
H	OCH ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₇
H	SH	H	H	H
H		H	H	H
	OH	CH ₃	H	CH ₃
H	OH	H	H	
H	OCH ₃	H	H	-CH ₂
CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃
H	SH	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
H	SH	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉
H	SCH ₃	CH ₃	H	CH ₃
H	OH	H	H	
-CF ₃	OC ₂ H ₅	H	H	-CH ₂ CH ₂
OH	n-C ₃ H ₇ O	H	H	CH ₃
OCH ₃	n-C ₄ H ₉ O	H	(CH ₂) ₄	
CH ₃	C ₂ H ₅ S-	H	H	-CH ₂



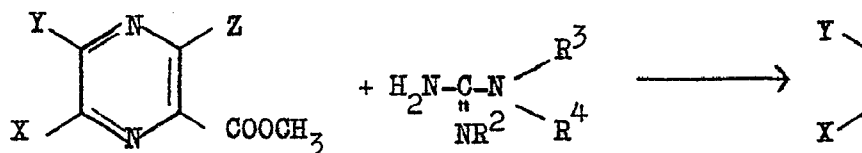
TABLA V (continuación)



Ejemplo	Origen del material de partida	X	Y	Z	R ²	R ³	R ⁴
76	44	H		n-C ₄ H ₉ S	H	H	-CH ₂ -
77	45		H	n-C ₅ H ₁₁ S	H	H	-CH ₂ -
78	46	H			H	H	-CH ₂ -
79	47	Cl-	H		H	H	-CH ₂ -
80	48	H			---	(CH ₂) ₂ ---	H
81	5	Cl	CH ₂ =CH-CH ₂ -NH-	OH	---	(CH ₂) ₃ ---	H
82	19	Cl		OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃
83	49	Cl	n-C ₆ H ₁₃ NH-		H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉
84	50	Cl		CH ₃ S	H	CH ₃	-CH ₂ -
85	6	Cl		OH	H	---	---
86	51	Cl	CH ₂ N	SCH ₃	H	H	
87	20	Cl		n-C ₅ H ₁₁ O	H	H	
88	7			OH	H	H	H

1

TABLA V (continuación)



5

10

15

20

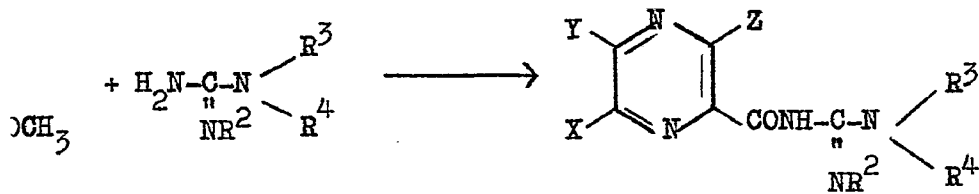
25

30

<u>Ejemplo</u>	<u>Origen del material de partida</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	<u>R²</u>
76	44	H		n-C ₄ H ₉ S	H
77	45		H	n-C ₅ H ₁₁ S	H
78	46	H			H
79	47		H		H
80	48	H		—	—
81	5	Cl	CH ₂ =CH-CH ₂ NH-	OH	—
82	19	Cl		OCH ₃	H
83	49	Cl	n-C ₆ H ₁₃ NH-		H
84	50	Cl		CH ₃ S	H
85	6	Cl		OH	H
86	51	Cl	CH ₂ NN-	SCH ₃	H
87	20	Cl		n-C ₅ H ₁₁ O	H
88	7			OH	H

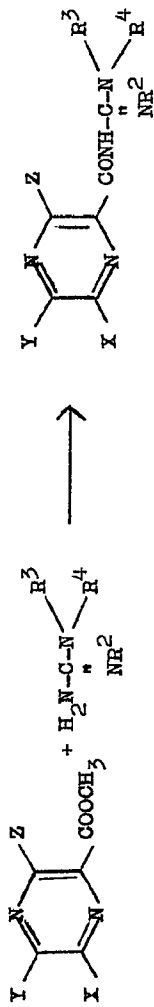


TABLE V (continuación)



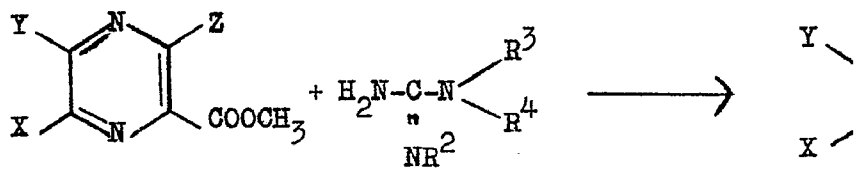
Y	Z	R ²	R ³	R ⁴
	n-C ₄ H ₉ S	H	H	-CH ₂ -
H	n-C ₅ H ₁₁ S	H	H	-CH ₂ -
		H	H	-CH ₂ -
H		H	H	-CH ₂ -
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CHNH}-$	-CH ₂ CH ₂ S	(CH ₂) ₂		H
CH ₂ =CH-CH ₂ NH-	OH	(CH ₂) ₃		H
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}-\text{NH}- \end{matrix}$	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃
n-C ₆ H ₁₃ NH-		H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉
	CH ₃ S	H	CH ₃	-CH ₂ -
	OH	H	(CH ₂) ₄	
CH ₂ N	SCH ₃	H	H	$\begin{matrix} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-\text{CH}_3 \end{matrix}$
	n-C ₅ H ₁₁ O	H	H	$\begin{matrix} \text{Cl} \\ \\ \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-\text{Cl} \end{matrix}$
	OH	H	H	H

TABLA V (continuación)



Ejemplo	Origen del material de partida	X	Y	Z	R ²	R ³	R ⁴
10	89	Cl	CH ₃ S	OCH ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ -
	90			OCH ₃	H	H	H
	91	Cl	C ₂ H ₅ NH-	OH	H	H	H
15	92	Cl	n-C ₃ H ₇ NH	OH	H	H	H
	93	Cl	CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	OH	H	CH ₃	CH ₃
	94	Cl		OH	H	H	H
20	95	Cl	CH ₃ S	OH	H	H	
	96	Cl	NH ₂	OH	H	H	H
	97	Cl	CH ₃	-CH ₂ O	H	H	H

TABLA V (continuación)

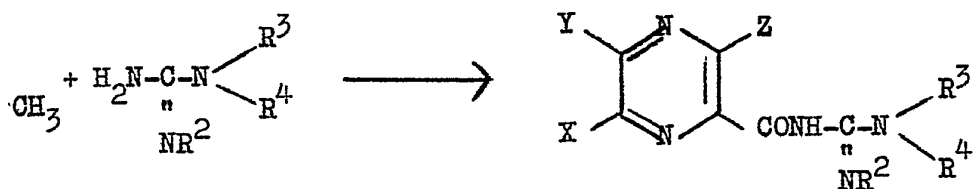



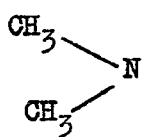
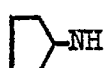

1
5
10
15
20
25
30

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



TABLA V (continuación)



Y	Z	R ²	R ³	R ⁴
CH ₃ S	OCH ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ - 
	OCH ₃	H	H	H
C ₂ H ₅ NH-	OH	H	H	H
n-C ₃ H ₇ NH	OH	H	H	H
CH ₃ O(CH ₂) ₂ NH-	OH	H	CH ₃	CH ₃
	OH	H	H	H
CH ₃ S	OH	H	H	-CH-  CH ₃
NH ₂	OH	H	H	H
CH ₃	-CH ₂ O	H	H	H



1

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 continua 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.).

20

25

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-

10 3 5 113
15 EN 1950

- 1 dina del Ejemplo 98 por una cantidad equimolecular de
[3-amino-5-(2-hidroxietil)amino-6-cloropirazinoil] gua-
nidina
- [3-amino-5-(2,2,2-trifluoretil)amino-6-cloropirazinoil]
5 guanidina
- (3-amino-5-p-metilbencilamino-6-cloropirazinoil)guani-
dina
- (3-amino-5-o-fluorbencilamino-6-cloropirazinoil)guani-
dina
- 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-cloroquinoxalincarboxil)guanidina
- 15 y empleando prácticamente el mismo procedimiento des-
crito aquí, se producen respectivamente
- [3-hidroxi-5-(2-hidroxietil)amino-6-cloropirazinoil] gua-
nidina
- [3-hidroxi-5-(2,2,2-trifluoretil)amino-6-cloropirazi-
noil] guanidina
- 20 (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



1 (3-hidroxi-5-propargilamino-6-cloropirazinoil)guanidina
 (3-hidroxi-5-ciclopropilmetilamino-6-cloropirazinoil)guanidina y
 (3-hidroxi-7-cloroquinoxalincarbonil)guanidina.

5 EJEMPLO 99

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

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

15 Mezclar el hidrocloreuro 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 _____
 - _____

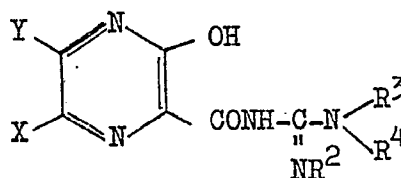


1

REIVINDICACIONES

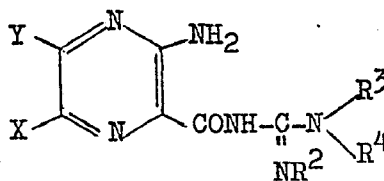
1. Un procedimiento para la preparación de pirazinoilguanidinas de fórmula estructural:

5



Que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula estructural:

10



15

en solución ácida con un nitrito de metal alcalino, seguido de tratamiento con agua donde

X es un miembro seleccionado entre el grupo formado por

20

- (a) hidrógeno
- (b) halógeno
- (c) alquilo inferior
- (d) cicloalquilo inferior
- (e) fenilo y
- (f) halofenilo;

Y es un miembro seleccionado entre el grupo formado por

25

- (a) hidrógeno
- (b) hidroxilo

- 1 (c) alcoxilo inferior
 (d) alquiltio inferior
 (e) alquilo inferior
 (f) ω, ω, ω -trifluoralquilo inferior
- 5 (g) cicloalquilo inferior
 (h) fenilo y
- (i)
$$\text{N} \begin{cases} \text{R}^5 \\ \text{R}^6 \end{cases} \text{ donde}$$

$$\text{R}^5 \text{ es un miembro seleccionado entre el grupo}$$

 10 formado por
 (1) hidrógeno)
 (2) alquilo inferior y

$$\text{R}^6 \text{ es un miembro seleccionado entre el grupo}$$

 15 formado por
 (1) hidrógeno
 (2) alquilo inferior
 (3) hidroxialquilo inferior
 (4) ω, ω, ω -trifluoralquilo inferior
 (5) (cicloalquilalquilo) inferior
- 20 (6) fenilalquilo inferior
 (7) alquil (inferior) fenilalquilo inferior
 (8) halofenilalquilo inferior
 (9) alquenilo inferior
 (10) alquinilo inferior
- 25 (11) alcoxialquilo inferior



15

- 1 (12) cicloalquilo inferior
- (13) fenilo
- (14) alquilo inferior heterocíclico;
- 5 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
- 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;
- 10 X e Y pueden estar unidos entre sí para formar con la -- porción de pirazina un compuesto de quinoxalina o de tetrahydroquinoxalina;
- R^2 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
- 15 (a) hidrógeno y
(b) alquilo inferior;
- R^3 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
- (a) hidrógeno y
(b) alquilo inferior;
- 20 R^4 es un miembro seleccionado entre el grupo formado por
- (a) hidrógeno
(b) alquilo inferior
(c) fenialquilo inferior
(d) naftilalquilo inferior
- 25 (e) halofenilalquilo inferior



- 1 (f) (alquilfenilalquilo) inferior
- (g) (alcoxifenilalquilo) inferior
- (h) alquilo inferior heterocíclico, conteniendo
nitrógeno la porción heterocíclica y siendo
5 de 6 a 8 miembros
- (i) hidroxialquilo inferior
- (j) fenilo
- (k) alquilfenilo inferior
- (l) alcoxifenilo inferior y
- 10 (m) halofenilo;

R^3 y R^4 , cuando son grupos alquilo inferior pueden estar
unidos entre sí para formar un grupo pirrolidinilo;
 R^2 y R^3 , cuando son grupos alquilo inferior, pueden es--
tar unidos entre sí para formar un grupo selecciona--
15 do entre 2-imidazolinilo y 3,4,5,6-tetrahidro-2-piri--
midinilo;

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindi--
cación 1, en el que Y es $-NH_2$.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindi--
20 cación 1, en el que Y es $-NH_2$ y R^2 R^3 y R^4 son cada uno
hidrógeno.

4. Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli--
cita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRAZINOIL
25 GUANIDINAS".



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria, que consta de cuarenta y tres pági
nas mecanografiadas.

Madrid, 14 de noviembre de 1.967

5 BERNARDO UNGRIA
P.P.

10

15

20

25