

366470

25 ABR



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C 07
SUBCLASE D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO. INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New
Jersey, U.S.A.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE PIRAZINOILGUANIDINAS Y PIRAZINAMIDO
GUANIDINAS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
No. 725.508 del 30 de Abril de 1.968.



- 1 aproximadamente, de cadena lineal o ramifi-
cada v.g. metilo, etilo, propilo, isopropi-
lo, butilo, isobutilo, pentilo y similares,
- 5 (c) alqueno inferior de 3 a 5 átomos de car-
bón aproximadamente, v.g. alilo, 2-butenilo y
similares,
- 10 (d) (cicloalquilalquilo) inferior, donde la por-
ción cicloalquilo inferior contiene de 3 a 6
átomos de carbono aproximadamente, v.g. ci-
clopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo y la
porción alquilo inferior contiene de 1 a 3
átomos de carbono aproximadamente, como meti-
lo, etilo y propilo;
- R^2 representa
- 15 (a) alquilo inferior de 1 a 5 átomos de car-
bono aproximadamente, tal como metilo,
etilo, propilo, butilo y pentilo,
- (b) arilo de un solo núcleo, especialmente fe-
nilo,
- 20 (c) aril (un solo núcleo) alquilo inferior,
especialmente fenilalquilo inferior, don-
de el grupo alquilo inferior contiene de
1 a 3 átomos de carbono aproximadamente,
tal como metilo, etilo y propilo;
- 25



1

R^3 representa

(a) hidrógeno,

(b) alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono aproximadamente, tal como metilo,

5

etilo, propilo, butilo y pentilo, de cadena lineal o ramificada y con o sin sustituyentes, tales como

(1) hidroxilo,

(2) arilo de un solo núcleo, especialmente fenilo;

10

R^4 representa

(a) hidrógeno,

(b) alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono aproximadamente, de cadena lineal o ramificada, tal como metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo;

15

n es cero o uno.

Los productos preparados por el procedimiento de este invento poseen útiles propiedades diuréticas pero, lo que es más importante, estimulan selectivamente la excreción de iones sodio y cloruro mientras que suprimen la excreción de potasio. Son específicamente útiles en el tratamiento o manejo del edema y otras anormalidades resultantes de la retención de cantidades excesivas de sodio y/o humores por el organismo

25



1 animal.

Antes del invento del presente procedimiento,
el método habitual de preparación de estas pirazi-
noilguanidinas y pirazinamidoguanidinas consistía en
5 tratar un éster normal, es decir un oxiéster, de áci-
do pirazinoico con una guanidina o una aminoguanidina.
Sin embargo, se ha encontrado que con frecuencia los
ésteres reaccionaban muy lentamente y requerían unas
condiciones de reacción drásticas con una mayor ten-
10 dencia a la producción de reacciones secundarias, como
ciclación del producto y otros efectos reductores del
rendimiento. Por lo tanto, se necesitaba un derivado
más reactivo de los ácidos pirazinoicos. Se encontró
que los tiol-ésteres del presente invento son más reac-
15 tivos que los oxiésteres correspondientes frente a la
guanidina y la aminoguanidina, permitiendo así que la
reacción transcurra a temperatura más baja y durante
tiempos más cortos y por lo tanto permitiendo la obten-
ción de mezclas de reacción más limpias y mayores ren-
20 dimientos.

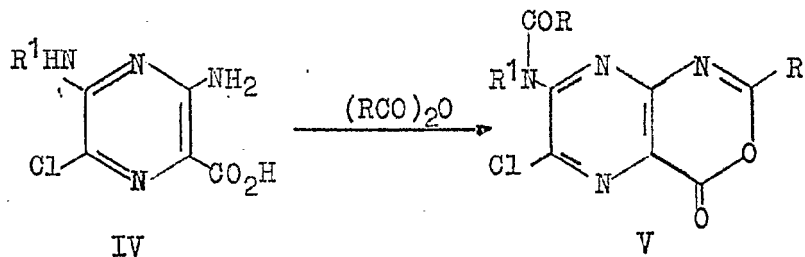
Los ésteres pirazintiolcarboxilato que consti-
tuyen otra realización de este invento al ser compues-
tos nuevos útiles, se preparan con la máxima facilidad
siguiendo una cualquiera de dos vías, denominadas aquí
25 Método B y Método C.



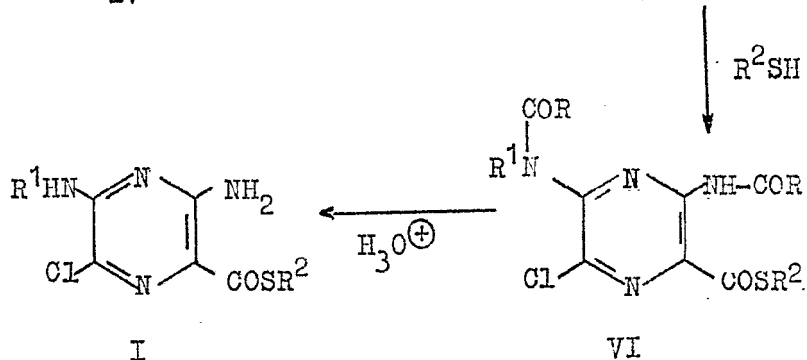
1

METODO B

5



10



15

20

25

donde R^1 y R^2 tienen el significado atribuido anteriormente y R representa alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono aproximadamente, tal como metilo, etilo, propilo o butilo, de cadena lineal o ramificada, y sustituido o no con fenilo. La naturaleza exacta de R no es crítica para la reacción, ya que no aparece en el tioéster resultante, sino que más bien puede proceder de cualquier anhídrido de ácido orgánico fácilmente asequible. Se ha encontrado que el anhídrido butírico es muy adecuado y se ha utilizado exclusivamente en los ejemplos que siguen pero, como se ha dicho, es igualmente adecuado cualquier anhídrido de ácido orgánico co-

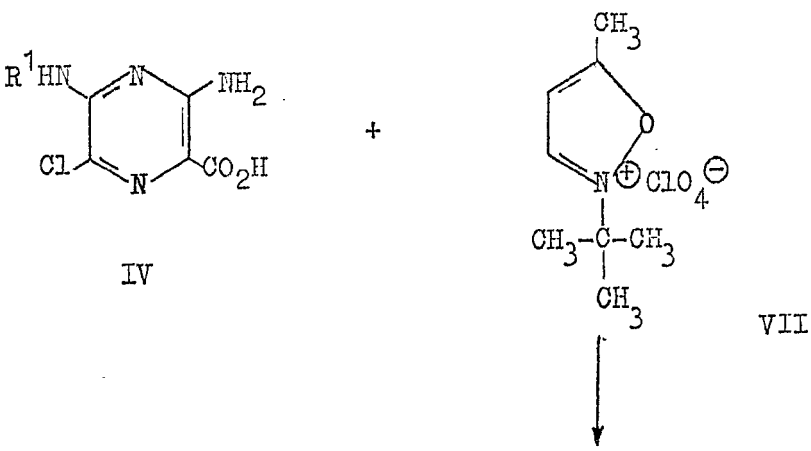


1
5
10
15
20
25

riente.

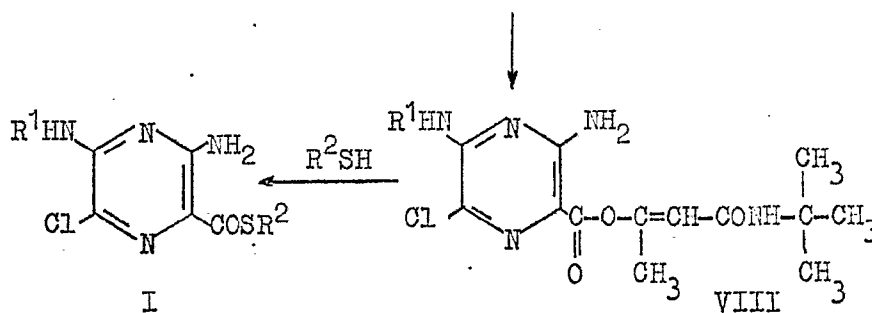
La primera etapa en la síntesis de los tiol-éteres, la preparación de las 2-R-6-cloro-7-acilamido-4H-pirazino[2,3-d][1,3]oxazin-4-onas, V, consiste en calentar el ácido pirazincico (IV) en el anhídrido de ácido de fórmula (RCO)₂O, a la temperatura de reflujo o hasta unos 150°C, si el anhídrido particular refluye a una temperatura más alta, durante 1 a 3 horas aproximadamente. Al enfriar, el compuesto V cristaliza y se recoge. La reacción de V con un mercaptano de fórmula R²SH en presencia de una pequeña cantidad de una base como trietilamina, piridina o similares, en un disolvente inerte como acetato de etilo, proporciona el 3,5-bis-(acilamido)-6-cloropirazintiolcarboxilato de R², VI, que por hidrólisis ácida de los grupos acilo da los 3,5-diamino-6-cloropirazintiolcarboxilatos de R², I.

METODO C



1

5



10

15

Mediante este método se preparan los pirazintiol-carboxilatos (I) por tratamiento del ácido pirazinoico (IV) en un disolvente polar no prótico, como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilsulfona, acetonitrilo y tetrahidrofurano, en presencia de una base como trialkilamina o piridina, con perclorato de N-(terc-butyl)-5-metilisoxazolío (VII). Diluyendo la mezcla de reacción con agua precipita la N-(terc-butyl)-3-(3,5-diamino-6-cloropirazincarboniloxi)crotonamida (VIII). El tratamiento de VIII con un mercaptano, R^2SH en presencia de una base, produce los ésteres de pirazintiol (I).

20

La preparación de estos nuevos tiol-ésteres por ambos métodos está descrita en los Ejemplos que siguen, en los que se observan las condiciones de reacción.

25

Habiendo obtenido así los ésteres pirazintiólicos, el procedimiento de este invento, Método A, se lleva a cabo mediante la preparación de una guanidina



1 o aminoguanidina a partir de la sal de adición con áci-
do mineral correspondiente y tratando la base libre con
el pirazintiolcarboxilato. La guanidina y aminoguanidi-
na libres se obtienen normalmente por tratamiento de
5 una sal de adición con ácido mineral con una solución
de sodio en un alcohol inferior como metanol, etanol,
propanol, isopropanol o butanol y preferiblemente calen-
tando la mezcla a reflujo durante 1 a 2 horas. No son
necesarias temperaturas elevadas pero las temperaturas
10 más bajas prolongan innecesariamente los tiempos de
reacción. Al evaporar el disolvente alcohólico, queda
un residuo siruposo que se trata directamente con pi-
razintiolcarboxilato sólido (I) calentando durante al-
gunos minutos a la temperatura del baño de vapor o al-
15 ternativamente la guanidina o la aminoguanidina pueden
ser tratadas con una solución del pirazintiolcarboxi-
lato en un alcohol inferior. En cualquier caso, una ca-
lefacción suave estimula la reacción pero no es impres-
cindible. El producto se aísla por evaporación de cual-
20 quier disolvente presente, lavado del residuo con agua
y recogida de los sólidos sobre un filtro.

Los siguientes ejemplos describen las prepara-
ciones de los diversos 3,5-diamino-6-cloropirazintiol-
carboxilatos y el procedimiento de este invento median-
te la preparación de varias pirazinoilguanidinas y
25



25

1 pirazinamidoguanidinas. Debe entenderse que el invento
 no está limitado a los compuestos específicos descritos
 en los ejemplos o por las condiciones de reacción es-
 pecíficas allí descritas sino que abarca las variaciones
 5 y modificaciones de los mismos que estén dentro de los
 límites de las reivindicaciones del apéndice.

EJEMPLO 1

3,5-Diamino-6-cloropirazintiolcarboxilato de butilo

Etaba A: Preparación de 2-propil-6-cloro-7-butiramido-
 10 4H-pirazino[2,3-d][1,3] oxazin-4-ona

Una mezcla de 56,58 g (0,30 moles) de ácido
 3,5-diamino-6-cloropirazinoico y 500 ml de anhídrido
 butírico se calienta a lo largo de un periodo de 30 mi-
 nutos a 150°C y la solución resultante se mantiene a
 15 esa temperatura durante 1 hora más.

La solución reaccionante se enfría en un baño
 de hielo y el sólido resultante se recoge por filtra-
 ción y se lava con éter. Se obtienen 49,4 g (53 %) de
 producto, p.f. 163-167°C. Por recristalización en an-
 20 hídrido butírico se obtienen 40,1 g (43 %) de 2-propil-
 6-cloro-7-butiramido-4H-pirazino[2,3-d][1,3] oxazin-4-
 ona, p.f. 170-172°C.

Análisis para $C_{13}H_{15}ClN_4O_3$:

Calculado: C, 50,25; H, 4,87; N, 18,03

25 Encontrado: C, 50,13; H, 4,78; N, 18,21



1 bonato sódico. El producto que precipita se recoge y se recristaliza en benceno dando 1,0 g (51 %) de 3,5-diamino-6-cloropirazintiolcarboxilato de butilo, p.f. 129,5-130,5°C.

5 Análisis para $C_9H_{13}ClN_4OS$:
 Calculado: C, 41,45; H, 5,02; N, 21,49
 Encontrado: C, 41,12; H, 4,83; N, 21,37.

EJEMPLO 2

3,5-Diamino-6-cloropirazintiolcarboxilato de fenilo

10 Etapa A: Preparación de 3,5-bis(butiramido)-6-cloro-
pirazintiolcarboxilato de fenilo

15 A una suspensión de 3,11 g (0,01 moles) de 2-propil-6-cloro-7-butiramido-4H-pirazino[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona (del Ejemplo 1) en 25 ml de acetato de etilo, conteniendo 200 mg de trietilamina, se añaden 3,31 g (0,03 moles) de tiofenol y la solución resultante se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora.

20 La solución reaccionante se concentra a sequedad a presión reducida y el residuo se recristaliza en ciclohexano. Se obtienen 3,50 g (83 %) de producto, p.f. 137,5-142°C. Mediante una segunda recristalización en ciclohexano se obtienen 3,10 g (74 %) de 3,5-bis(butiramido)-6-cloropirazintiolcarboxilato, p.f. 142-144°C.

25 Análisis para $C_{19}H_{21}ClN_4O_3S$:



1 Calculado: C, 54,22; H, 5,03; N, 13,31

 Encontrado: C, 54,26; H, 5,08; N, 13,39

Etapa B: Preparación de 3,5-diamino-6-cloropirazintiol-
carboxilato de fenilo

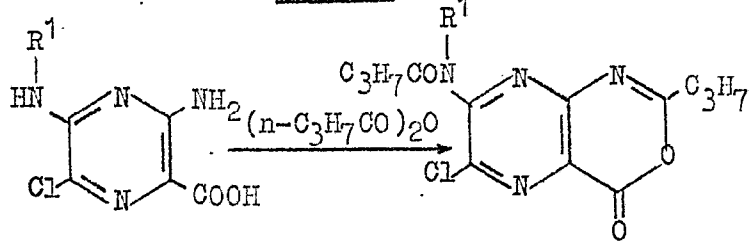
5 Una mezcla de 1,05 g (0,0025 moles) de 3,5-bis
(butiramido)-6-cloropirazintiolcarboxilato de fenilo,
7 ml de solución acuosa al 5 % de ácido clorhídrico y
7 ml de alcohol isopropílico se calienta en un baño de
vapor con agitación durante 10 minutos.

10 Se enfría la mezcla de reacción y el sólido re-
sultante se recoge por filtración, se lava con agua y
se seca. El rendimiento es de 0,67 g (96 %), p.f. 228-
231°C. Por recristalización en acetonitrilo se obtienen
0,50 g (72 %) de 3,5-diamino-6-cloropirazintiolcarboxi-
15 lato de fenilo, p.f. 236-237°C.

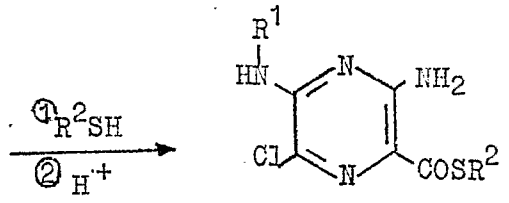
 Otros ésteres de 3,5-diamino-6-cloropirazintiol-
carboxilato preparados por el procedimiento de los Ejem-
plos 1 y 2 están descritos en la Tabla I. Los productos
se preparan siguiendo prácticamente el mismo procedi-
20 miento descrito en los Ejemplos 1 y 2, a excepción de
que el butilmercaptano del Ejemplo 1 y el fenilmercap-
tano del Ejemplo 2 se sustituyen por el mercaptano apro-
piado, R²SH, definido en la Tabla I.

1

TABLA I



5



10

<u>Ejemplo</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
3	H	CH ₃ -
4	H	C ₂ H ₅ -
5	H	n-C ₃ H ₇ -
6	H	-CH ₂ -
7	H	-(CH ₂) ₂ -
8	i-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -
9	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₂ H ₅ -
10	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₃ H ₇ -
11	-CH ₂ -	n-C ₄ H ₉ -
12	n-C ₄ H ₉ -	

25



1

EJEMPLO 133,5-Diamino-6-cloropirazintiolcarboxilato de benciloEtapa A: Preparación de N-(terc-butil)-3-(3,5-diamino-6-cloropirazincarboniloxi)crotonamida

5

10

15

20

25

Una mezcla de 1,90 g (0,01 moles) de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazinoico y 1,0 g (0,01 moles) de trietilamina en 20 ml de dimetilformamida se agita durante 10 minutos y después se añaden 2,40 g (0,01 moles) de perclorato de N-(terc-butil)-5-metilisoxazolio y la solución resultante se agita durante 2 horas. Se agregan 100 ml de agua y el sólido que se separa se recoge y se seca. El rendimiento es de 2,85 g (87 %), p.f. 171-176°C. Por recristalización en acetonitrilo se obtienen unos cristales de color amarillo claro de N-(terc-butil)-3-(3,5-diamino-6-cloropirazincarboniloxi)crotonamida, p.f. 187-189°C.

Análisis para $C_{13}H_{18}ClN_5O_3$:

Calculado: C, 47,63; H, 5,53; N, 21,37

Encontrado: C, 47,87; H, 5,55; N, 21,42

Etapa B: Preparación de 3,5-diamino-6-cloropirazintiolcarboxilato de bencilo

Se disuelven 0,08 g (0,002 moles) de hidróxido sódico en 0,5 ml de agua, seguido de la adición de 3,5 ml de acetonitrilo. Se agregan 0,15 ml de bencilmercap-

25 APR 1969

1 tano, se agita durante 1 minuto y se introducen 0,328 g
(0,001 moles) de N-(terc-butil)-3-(3,5-diamino-6-cloro-
pirazincarboniloxi)crotonamida. Esta mezcla de reacción
se agita durante 2 horas y se diluye con 6 ml de agua.
5 El sólido amarillo que se separa se recoge y se seca,
0,25 g (85 %), p.f. 137-142°C. Por recristalización en
acetonitrilo se obtiene 3,5-diamino-6-cloropirazintiol-
carboxilato de bencilo, p.f. 145-146,5°C.

Análisis para $C_{12}H_{11}ClN_4OS$:

10 Calculado: C, 48,89; H, 3,76; N, 19,01

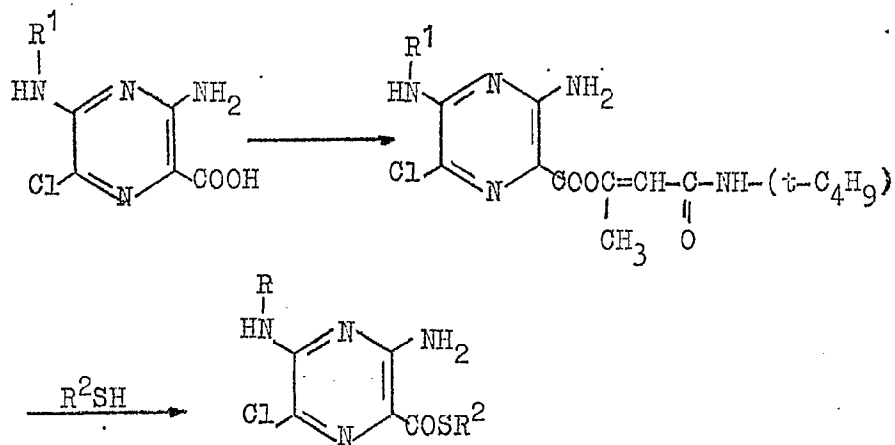
Encontrado: C, 48,98; H, 3,54; N, 18,85

Otros ésteres de 3,5-diamino-6-cloropirazintiol-
carboxilato preparados por el procedimiento del Ejem-
plo 13 están descritos en la Tabla II. Se obtienen si-
guiendo prácticamente el mismo procedimiento descrito
15 en el Ejemplo 13, a excepción de que el bencilmercaptano
es sustituido por el mercaptano apropiado, R^2SH , defi-
nido en la Tabla II y el ácido 3,5-diamino-6-cloropira-
zinoico del Ejemplo 13 es sustituido por el ácido 3-
20 amino-5-NHR¹-6-cloropirazinoico apropiado.

25



TABLA II







20

15

20

25

Ejemplo	R ¹	R ²
14	H	CH ₃ -
15	H	C ₂ H ₅ -
16	H	n-C ₃ H ₇ -
17	H	n-C ₄ H ₉ -
18	H	 -CH ₂ CH ₂ -
19	H	
20	i-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -
21	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₂ H ₅ -
22	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₃ H ₇ -
23	 -CH ₂ -	n-C ₄ H ₉ -
24	n-C ₄ H ₉ -	



1969

1 EJEMPLO 25

3,5-Diamino-6-cloropirazinoilguanidina

5 A una solución de 0,58 g (0,025 moles) de sodio en 20 ml de alcohol isopropílico se añaden 2,63 g (0,0275 moles) de hidrocioruro de guanidina y la suspensión re-
sultante se calienta a reflujo durante 30 minutos, con
agitación. La mezcla de reacción se concentra hasta formar una pasta a presión reducida y el residuo se trata
10 con 1,30 g (0,005 moles) de 3,5-diamino-6-cloropirazin-
tiolcarboxilato de butilo. La mezcla se calienta en un
baño de vapor durante 5 minutos. Después de enfriar a
la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agita
con 10 ml de agua, se filtra y el sólido recogido se lava
15 con agua. La purificación se realiza disolviendo el
producto en solución acuosa de ácido metanosulfónico,
filtrando y volviendo a precipitar con solución acuosa
de hidróxido sódico. Se obtienen 0,90 g (77 %) de 3,5-
diamino-6-cloropirazinoilguanidina, p.f. 240,5-241,5°C
(desc.).

20 Análisis para $C_6H_8ClN_7O$:

Calculado: C, 31,38; H, 3,51; N, 42,70

Encontrado: C, 31,15; H, 3,54; N, 42,54

25 Análogamente se prepara 3,5-diamino-6-cloropi-
razinoilguanidina siguiendo el procedimiento del Ejem-
plo 25, pero sustituyendo el 3,5-diamino-6-cloropirazin-



1 tiolcarboxilato de butilo utilizado allí por una can-
tidad equivalente de cualquiera de los ésteres metí-
lico, etílico, propílico, fenético, fenílico o bencí-
lico correspondientes descritos en los Ejemplos 2 a 7
5 y 14 a 19.

También empleando el procedimiento del Ejem-
plo 25, pero sustituyendo el 3,5-diamino-6-cloropirazin-
tiolcarboxilato de butilo y el hidrocioruro de guanidi-
na utilizados allí por cantidades equivalentes de los
10 ésteres de 3-amino-5-NHR¹-6-cloropirazintiolcarboxilato
y una guanidina de fórmula
$$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{N} \\ \parallel \quad \diagdown \\ \text{NH} \quad \text{R}^3 \\ \quad \quad \quad \text{R}^4 \end{array}$$
 descritos en
la Tabla III se producen las 1-(3-amino-5-NHR¹-6-cloro-
pirazinoil)-3-R³-3-R⁴-guanidinas también descritas en
la Tabla III.

15

20

25

TABLA III

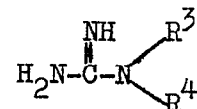
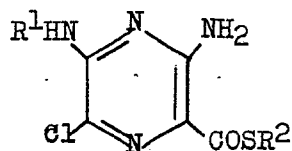
Ed.	Material de partida del Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	p.f. (°C) del producto final
26	4, 15	H	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	H	252-254
27	2, 19	H		CH ₃ -	CH ₃ -	277 (HCl.H ₂ O)
28	5, 16	H	n-C ₃ H ₇ -	-CH ₂ CH ₂ OH	H	228, 5-229, 5 (HCl)
29	6, 13	H		-CH ₂ -	H	215-216
30	7, 13	H		-(CH ₂) ₂ -	H	219-221, 5
31	8, 20	i-C ₃ H ₇	CH ₃ -	CH ₃ -	H	>300
32	8, 20	i-C ₃ H ₇	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	238, 5-240
33	8, 20	i-C ₃ H ₇	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ OH	H	185-186 (HCl.i/2H ₂ O)
34	8, 20	i-C ₃ H ₇	CH ₃ -	-CH ₂ -	H	200, 5-204, 5
35	9, 21	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₂ H ₅ -	H	H	213-214
36	9, 21	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	213-215
37	10, 22	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -	CH ₃ -	187, 5
38	11, 23		n-C ₄ H ₉ -	H	H	220-221, 5
39	12, 24	n-C ₄ H ₉ -		CH ₃ -	CH ₃ -	187, 5



1

TABLA III

5



R

Ej.	Material de partida del Ejemplo	R ¹	R ²	R
26	4,15	H	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -
27	2,19	H		CH ₃ -
28	5,16	H	n-C ₃ H ₇ -	-CH ₂ CH ₂
29	6,13	H	-CH ₂ -	-CH ₂
30	7,13	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH
31	8,20	i-C ₃ H ₇	CH ₃ -	CH ₃ -
32	8,20	i-C ₃ H ₇	CH ₃ -	CH ₃ -
33	8,20	i-C ₃ H ₇	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂
34	8,20	i-C ₃ H ₇	CH ₃ -	-CH ₂
35	9,21	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₂ H ₅ -	H
36	9,21	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -
37	10,22	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₃ H ₇ -	CH ₃ -
38	11,23	-CH ₂ -	n-C ₄ H ₉ -	H
39	12,24	n-C ₄ H ₉ -		CH ₃ -

25

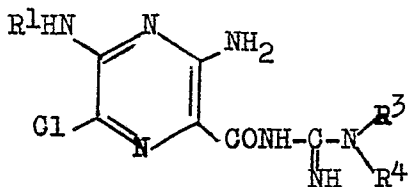
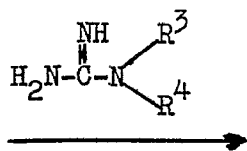
30



25 JUN 1969

1969

TABLA III



R^2	R^3	R^4	p.f. (°C) del producto final
C_2H_5-	CH_3-	H	252-254
	CH_3-	CH_3-	277(HCl.H ₂ O)
$n-\text{C}_3\text{H}_7-$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	228,5-229,5 (HCl)
- CH_2-	$-\text{CH}_2-$	H	215-216
-(CH_2) ₂ -	$-(\text{CH}_2)_2-$	H	219-221,5
CH_3-	CH_3-	H	>300
CH_3-	CH_3-	CH_3-	238,5-240
CH_3-	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	185-186 (HCl.i/2H ₂ O)
CH_3-	$-\text{CH}_2-$	H	200,5-204,5
C_2H_5-	H	H	213-214
C_2H_5-	CH_3-	CH_3-	213-215
$n-\text{C}_3\text{H}_7-$	CH_3-	CH_3-	187,5
$n-\text{C}_4\text{H}_9-$	H	H	220-221,5
	CH_3-	CH_3-	187,5



1

5

10

15

20

25

EJEMPLO 40

Hidrocioruro de 3,5-diamino-6-cloropirazinamidoguanidina

Empleando el método del Ejemplo 25, pero sustituyendo el hidrocioruro de guanidina utilizado allí por una cantidad equivalente de hidrocioruro de aminoguanidina, se obtiene 3,5-diamino-6-cloropirazinamidoguanidina que después de convertir en su sal hidrocioruro tiene un punto de fusión de 277-278°C.

Empleando el procedimiento del Ejemplo 40, pero sustituyendo el 3,5-diamino-6-cloropirazintiolcarboxilato de butilo y el hidrocioruro de aminoguanidina utilizados allí por cantidades equivalentes de los ésteres R² de 3-amino-5-NHR¹-6-cloropirazintiolcarboxilato y una aminoguanidina de fórmula $\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{NH}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NR}^3\text{R}^4$ descritos en la Tabla IV, se obtienen las 1-(3-amino-5-NHR-6-cloropirazinamido)-3-R³-3-R⁴-guanidinas también descritas en la Tabla IV.

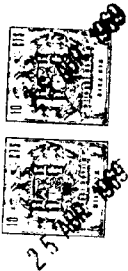





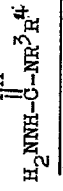
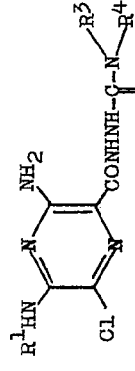
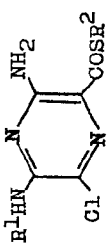


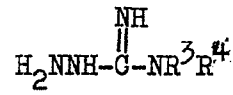
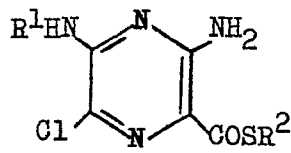
TABLA IV

Eq.	Material de partida del Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	P.f. (oc) del producto final
41	4, 15	H	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	H	252-253 (HCl)
42	2, 19	H		CH ₃ -	CH ₃ -	279-280 (HCl)
43	3, 14	H	CH ₃ -	-(CH ₂) ₂ OH	H	243-244 (HCl)
44	4, 15	H	C ₂ H ₅ -		H	242-245 (HCl)
45	5, 16	H	n-C ₃ H ₇ -	(CH ₂) ₂ 	H	248-249 (HCl)
46	6, 13	H	 -CH ₂ -	CH ₃ -	H	252-253 (HCl)
47	7, 18	H	 -(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	279-280 (HCl)
48	9, 21	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₂ H ₅ -	H	H	182-183 (HCl)



1
5
10
15
20
25
30

TABLA IV



Ej.	Material de partida del Ejemplo	R ¹	R ²	R ³
41	4,15	H	C ₂ H ₅ -	CH ₃
42	2,19	H		CH ₃
43	3,14	H	CH ₃ -	-(CH ₂) ₂
44	4,15	H	C ₂ H ₅ -	-
45	5,16	H	n-C ₃ H ₇ -	(CH ₂) ₂
46	6,13	H	-CH ₂ -	CH ₃
47	7,18	H	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃
48	9,21	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₂ H ₅ -	H

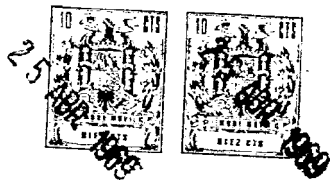


TABLA IV

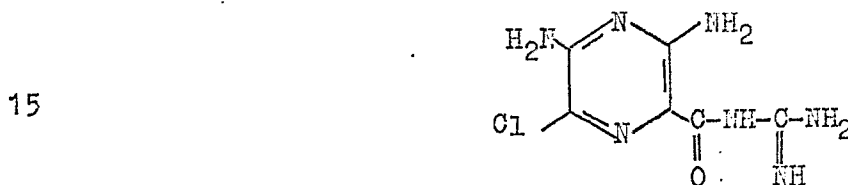
$\text{H}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NR}^3\text{R}^4$			<u>p.f. (°C) del producto final</u>
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	
C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	H	252-253(HCl)
	CH ₃ -	CH ₃ -	279-280(HCl)
CH ₃ -	-(CH ₂) ₂ OH	H	243-244(HCl)
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -	H	242-245(HCl)
-C ₃ H ₇ -	(CH ₂) ₂ -	H	248-249(HCl)
-CH ₂ -	CH ₃ -	H	252-253(HCl)
-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	279-280(HCl)
¹ / ₂ C ₂ H ₅ -	H	H	182-183(HCl)

1 R³ es un miembro seleccionado entre el grupo for-
 mado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior y fenilalquilo inferior;
 R⁴ es un miembro seleccionado entre el grupo for-
 mado por hidrógeno y alquilo inferior; y
 5 n es un número entero seleccionado entre 0 y 1.

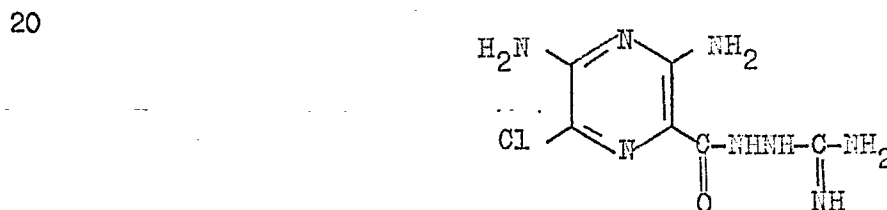
2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R³ y R⁴ son hidrógeno y n es 0.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R³ y R⁴ son hidrógeno y n es 1.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación del compuesto de fórmula



5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación del compuesto de fórmula



25



1 6. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIRAZINOILGUANIDINAS Y PIRAZINAMIDOGUANIDINAS".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria, que consta de veinticinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 25 Abril 1.969

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25