

REF: 188-y



Int. Cl. C07D // A61K

Nº 433.462

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: YAMAOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

RESIDENCIA: Nº 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome,  
CHUO-KU, TOKYO, Japon.

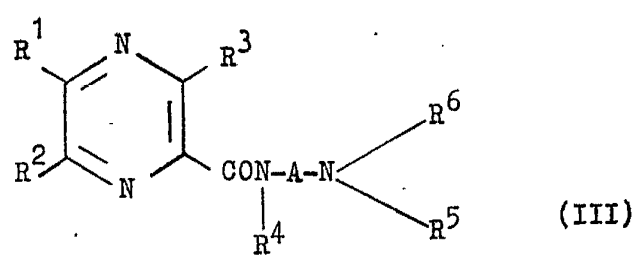
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE UN  
DERIVADO DE PIRAZINA.

Prioridad: Patente japonesas n.º 7726/1974 del 16.1.74 y  
43027/1974 16.4.74.



DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un procedimiento de producción de un nuevo derivado de pirazina y, más especialmente la invención se refiere a un procedimiento de producción de un derivado de pirazina representado por la fórmula III:



donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenil-alcoxi(inferior), un grupo fenoxi, un grupo mercapto, un grupo alquil(inferior)tio, un grupo fenil-alquil(inferior)tio, un grupo feniltio, un grupo amino, un grupo amino sustituido, un grupo alquilo inferior, un grupo carbamoilo o un grupo sulfamoilo; R<sup>3</sup> representa un grupo alcoxi inferior; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo fenil-alquilo(inferior) o un grupo fenilo; y A representa un grupo alquilen inferior; pudiendo formar R<sup>4</sup> y A, R<sup>5</sup> y A, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> un anillo heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 miembros que además puede contener un heteroátomo junto con el átomo de nitrógeno, y sus sales no tóxicas y farmacológicamente aceptables.

Como los compuestos de esta invención poseen una intensa y selectiva actividad antiemética y ejercen un efecto estimulante de la motilidad gástrica, los compuestos constituyen nuevos y útiles compuestos para ser utilizados como excelentes



1975

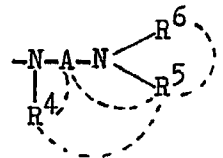
1 medicamentos tales como agentes antieméticos y como agentes pa  
ra el tratamiento de las enfermedades gástricas agudas o cró-  
nicas.

5 En los compuestos de esta invención representados por  
la fórmula III,  $R^1$  y  $R^2$  representan, típicamente, un átomo  
de hidrógeno; un átomo de halógeno tal como un átomo de clo-  
ro, un átomo de bromo, etc; un grupo hidroxilo; un grupo alco-  
xi inferior tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un gru-  
po propoxi, un grupo butoxi, etc; un grupo fenil-alcoxi (infe-  
10 rior) tal como un grupo benciloxi, etc; un grupo fenoxi; un  
grupo mercapto; un grupo alquil(inferior)tio tal como un gru-  
po metiltio, un grupo etiltio, un grupo butiltio, etc; un gru-  
po fenil-alquil(inferior)tio tal como un grupo benciltio,  
etc; un grupo feniltio; un grupo amino; un grupo amino susti-  
15 tuído tal como un grupo metilamino, un grupo etilamino, un gru-  
po isopropilamino, un grupo butilamino, un grupo dimetilami-  
no, un grupo dietilamino, un grupo ciclohexilamino, un grupo  
alilamino, un grupo anilino, un grupo 2-hidroxi-etilamino, un  
grupo 2-(dietilamino)etilamino, un grupo acetilamino, un gru-  
20 po bencilamino, un grupo benzoilamino, un grupo pirrolidino,  
un grupo piperidino, un grupo morfolino, un grupo piperazino,  
un grupo 4-metilpiperazino, etc; un grupo alquilo inferior,  
tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo,  
un grupo isopropilo, un grupo butilo, etc; un grupo carbamoi-  
25 lo; o un grupo sulfamoi. Asimismo,  $R^3$  representa típicamen-  
te un grupo alcoxi inferior tal como un grupo metoxi, un gru-  
po etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, etc.  $R^4$ ,  $R^5$  y  
 $R^6$  representan típicamente un átomo de hidrógeno; un grupo  
alquilo inferior tal como un grupo metilo, un grupo etilo,  
30 un grupo isopropilo, un grupo butilo, etc; un grupo ciclo-



1 alquilo tal como un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo,  
etc; un grupo fenil-alquilo(inferior) tal como un grupo benci-  
lo, un grupo fenetilo, etc; o un grupo fenilo. A representa  
típicamente un grupo alquileno inferior tal como un grupo me-  
5 tileno, un grupo etileno, un grupo 1,3-propileno, un grupo  
1,4-butileno, un grupo 1-metiletileno, un grupo 2-etiletile-  
no, etc. En los compuestos de esta invención representados por  
la fórmula general (III), el grupo alquilo inferior, el grupo  
fenil-alquilo(inferior) y el grupo fenilo pueden estar cada  
10 uno de ellos sustituidos además con un grupo hidroxilo, un gru-  
po mercapto, un grupo amino o similares.

Además,  $R^4$  y A,  $R^5$  y A,  $R^4$  y  $R^5$  o  $R^5$  y  $R^6$  pueden for-  
mar un anillo heterocíclico nitrogenado de 5 o 6 miembros que  
también puede contener un heteroátomo tal como un átomo de ni-  
15 trógeno o un átomo de oxígeno junto con el átomo de nitrógeno  
y como tales anillos heterocíclicos nitrogenados podemos ci-  
tar un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un ani-  
llo de piperazina, un anillo de morfolina, un anillo de imida-  
zolidina, etc. Por ejemplo, como grupo representado por la fó-  
20 mula:



citaremos un grupo 3-dietilaminopirrolidino, un grupo 3-(die-  
25 tilaminometil)pirrolidino, un grupo 3-dimetilaminopiperidino,  
un grupo 4-dietilaminopiperidino, un grupo 3-dietilaminomor-  
folino, un grupo (1-etilpirrolidin-2-ilmetil)amino, un grupo  
(1-metilpirrolidin-2-ilmetil)amino, un grupo (1-ciclohexilpi-  
rrolidin-2-il)amino, un grupo N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-  
30 N-metilamino, un grupo (1-metilpirrolidin-2-il)amino, un grupo



1 (1-etilpirrolidin-3-il)amino, un grupo (1-ciclohexilpirroli-  
din-3-il)amino, un grupo (1-etilpiperidin-3-il)amino, un gru-  
po (1-etilmorfolin-2-ilmetil)amino, un grupo (1-etilpipera-  
zin-3-il)amino, un grupo (1-ciclohexilpirrolidin-2-ilmetil)-  
5 amino, un grupo (1-bencilpirrolidin-2-ilmetil)amino, un gru-  
po 4-metilpiperazino, un grupo 3-metilimidazolidino, un gru-  
po 4-ciclohexilpiperazino, un grupo 4-bencilpiperazino, un  
grupo (2-pirrolidinoetil)amino, un grupo (2-piperidinoetil)-  
amino y un grupo (2-morfolinoetil)amino.

10 En las realizaciones preferidas de los derivados de  
pirazina de esta invención, R<sup>1</sup> es un grupo amino o un grupo  
amino sustituido; R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno; R<sup>3</sup> es un grupo  
alcoxi inferior; R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alqui-  
15 lo inferior; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, que pueden ser iguales o diferentes,  
representan cada uno de ellos un grupo alquilo inferior, un  
grupo cicloalquilo, un grupo fenil-alquilo(inferior) o un gru-  
po fenilo; A es un grupo alquileno inferior; y R<sup>4</sup> y A, R<sup>5</sup> y  
A, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar un anillo heterocíclico ni-  
20 trogenado de 5 o 6 miembros que además puede contener un he-  
teroátomo junto con el átomo de nitrógeno.

Son ejemplos típicos de los compuestos de esta inven-  
ción los siguientes:

25 N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-amino-6-cloro-3-metoxipira-  
zin-2-carboxamida,

N-(2-dietilaminoetil)-5-amino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-car-  
boxamida,

N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-cloro-2-metoxipirazin-3-car-  
boxamida,

30 N-(2-dietilaminoetil)-5-anilino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-  
carboxamida,



- 1 N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-3,5-dimetoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-5-(2-dietilaminoetilamino)-3-metoxipirazin-2-carboxamida,
- 5 N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(2-dietilaminoetil)-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-3-metoxi-5-metilaminopirazin-2-carboxamida,
- 10 N-(2-dietilaminoetil)-5-n-butilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(1-etilpiperidin-3-il)-5-amino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida,
- 15 N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(2-dietilaminoetil)-5-amino-6-cloro-3-etoxipirazin-2-carboxamida,
- 20 N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-5-ciclohexilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-5-dietilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-3-metoxi-5-(4-metilpiperazinil)pirazin-2-carboxamida,
- 25 N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(1-metilpirrolidin-2-il)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,
- 30 N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-3-metoxi-5-metiltiopirazin-2-carboxamida,



- 1 N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-3,5-dimetoxipirazin-2-carboxamida,  
ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico, (4-metil)piperazida,
- 5 N-(3-dietilaminopropil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-bencilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida,
- 10 N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-3-metoxi-5-(o-metoxifenoxi)pirazin-2-carboxamida,  
N-(1-ciclohexilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-amino-6-bromo-3-metoxipirazin-2-carboxamida,
- 15 N-(1-ciclohexilpirrolidin-3-il)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-alilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida,
- 20 N-(2-piperidinoetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-[2-(N-bencil-N-metilamino)etil]-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-[2-(metilamino)etil]-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,
- 25 N-(2-dietilaminoetil)-N-metil-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(2-morfolinoetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,
- 30 N-[2-(N-metil-N-fenilamino)etil]-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,



- 1 ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico (3-di-  
metilamino)piperizida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-benciltio-5-etilamino-3-me-  
toxicpirazin-2-carboxamida,  
5 N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-3,5,6-trimetoxipirazin-2-car-  
boxamida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-N-metil-6-cloro-5-etilamino-3-  
metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(1-ciclohexilpirrolidin-2-ilmetil)-N-metil-6-cloro-5-etil-  
10 amino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-hidroxi-3-metoxipi-  
razin-2-carboxamida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-mercapto-3-metoxipi-  
razin-2-carboxamida,  
15 N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-3-metoxi-5-fenoxipira-  
zin-2-carboxamida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-3-metoxi-5-feniltiopi-  
razin-2-carboxamida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-benciloxi-6-cloro-3-metoxi-  
20 pirazin-2-carboxamida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-benciltio-6-cloro-3-metoxipi-  
razin-2-carboxamida,  
N-(1-ciclohexilpirrolidin-2-ilmetil)-5-etilamino-3-metoxipi-  
razin-2-carboxamida,  
25 N-(1-fenilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxi-  
pirazin-2-carboxamida,  
N-(1-bencilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxi-  
pirazin-2-carboxamida,  
30 ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico, (3-di-  
etilamino)pirrolidida,



- 1 N-(1-etilimidazolidin-5-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico (3-metil)imidazolidida,
- 5 N-[2-(4-metilpiperazino)etil]-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(2-pirrolidinoetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,
- 10 ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico, (4-ciclohexil)piperazida,  
ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico, (4-bencil)piperazida,
- 15 N-(1-etilpiperazin-3-il)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico (3-dietilaminometil)pirrolidida,  
ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico (4-dietilamino)piperazida,
- 20 N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-3-metoxi-6-sulfamoilpirazin-2-carboxamida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-3-metoxi-5-sulfamoilpirazin-2-carboxamida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-3-metoxi-5-sulfamoilpirazin-2-carboxamida,
- 25 N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-carbamoil-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-cloro-6-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,
- 30 N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida,



1 N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-3-metoxi-5-metilpirazin-2-carboxamida,

N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-3-metoxi-5,6-dimetilpirazin-2-carboxamida y

5 N-(2-dietilaminoetil)-3-metoxi-5,6-dimetilpirazin-2-carboxamida.

Entre los compuestos antes mencionados, es particularmente preferible la N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida.

10 Como sales no tóxicas y farmacológicamente aceptables de los compuestos de esta invención representados por la fórmula III, se encuentran sus sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, etc y de ácidos orgánicos como cítrico, acético, láctico, tartárico, succínico, fumárico, maláico, etc y además las sales de amonio cuaternario obtenidas por las reacciones con yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de metilo, bromuro de bencilo, sulfato de dimetilo, p-toluen-sulfonato de metilo, metanosulfonato, etc.

20 Como medicamento con efecto estimulante de la motilidad gástrica y con actividad antiemética, era conocida la N-(dietilaminoetil)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida (nombre genérico: metoclopramida). Debido a su efecto estimulante de la motilidad gástrica, la metoclopramida puede suprimir los desagradables síntomas de los órganos digestivos (v.g. sensación de pesadez estomacal, anorexia, eructos, náuseas, vómitos, etc) producidos por la gastritis, atonía gástrica, etc, que se consideran que son causadas por el debilitamiento de la motilidad gástrica y además como el compuesto tiene una actividad antiemética más intensa que la clorpromazina. que ha sido amplia-

25

30



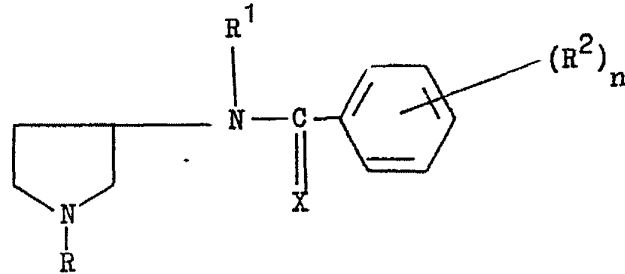
1 mente utilizado como agente antiemético, el compuesto ha sido  
comercializado recientemente con gran amplitud. Sin embargo,  
los efectos de la metoclopramida van acompañados de catalep-  
sia como efecto secundario (véase, Postgrad, Med. J., 49,  
5 Suppl., 4, 77-80 (1973) y Med. Welt nº 36, 1567-69 (1970)).

Como resultado de diversas investigaciones a este ni-  
vel técnico, los inventores han descubierto que los compues-  
tos de esta invención representados por la fórmula general III  
ejercen un efecto estimulante de la motilidad gástrica, com-  
pletamente exento de catalepsia y poseen una actividad anti-  
emética intensa comparada con la metoclopramida. Es decir,  
10 como los compuestos de esta invención presentan una actividad  
antiemética más intensa que la metoclopramida y no dan lugar  
a catalepsia que es un defecto de la metoclopramida, la acti-  
15 vidad antiemética de los compuestos es selectiva e intensa.  
Además, como los compuestos de esta invención ejercen un efec-  
to estimulante de la actividad gástrica, pueden eliminar los  
desagradables síntomas de los órganos digestivos (v.g. sensa-  
ción de pesadez de estómago, anorexia, eructos, náuseas, vómi-  
20 tos, etc) causados por la gastritis, atonía gástrica, etc.  
Por lo tanto, se espera que los compuestos de esta invención  
sean utilizados como agentes antieméticos y como medicamentos  
para el tratamiento de enfermedades gástricas agudas o cró-  
25 nicas. Además, como los compuestos de esta invención también  
bloquean una respuesta de evitación condicionada además de te-  
ner actividad antiemética (actividad antiapomorfinó) también  
se espera que sean útiles como agentes psicotrópicos.

En la patente holandesa nº 73/04557, publicada recien-  
temente, se indica que la N-(1-sustituída-3-pirrolidinil)ben-  
30 zamida o tiobenzamida representadas por la fórmula:



1



5

10

15

20

25

30

donde R representa un grupo cicloalquilo, un grupo fenilo o un grupo fenilalquilo, R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo, R<sup>2</sup> representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo nitro, un grupo monoalquilamino, un grupo dialquilamino, un grupo mercaptometilo, un grupo sulfamoilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxi, o un grupo trifluormetilo; X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y n representa 0-3, tienen actividad antiemética y presentan una actividad cataléptica débil, es decir, poseen selectividad pero la patente no describe nada sobre si el compuesto tiene efecto estimulante de la motilidad gástrica.

Antes de ahora se sabía que los compuestos con un anillo bencénico, como la metoclopramida y los compuestos antes descritos, ejercían una actividad antiemética pero sobre los compuestos con un anillo pirazínico se sabía que solamente ejercían actividad diurética (como se describe en la patente estadounidense nº 3.660.400), actividad anti-inflamatoria (como se describe en la patente estadounidense nº 3.550.403), actividad hipolipémica (como se describe en la patente inglesa nº 1.268.337) o similares pero no se sabía que poseyeran actividad antiemética.

Constituye un hecho inesperado que los compuestos de esta invención con un anillo de pirazina presenten una inten-



1 sa actividad antiemética, que ha sido descubierta por los in-  
ventores.

5 En el Experimento I descrito a continuación, se ensaya  
la actividad antiemética y la toxicidad de los compuestos de  
esta invención y de la metoclopramida y después se comparan  
los márgenes de seguridad de las mismas.

EXPERIMENTO I

a) Actividad antiemética:

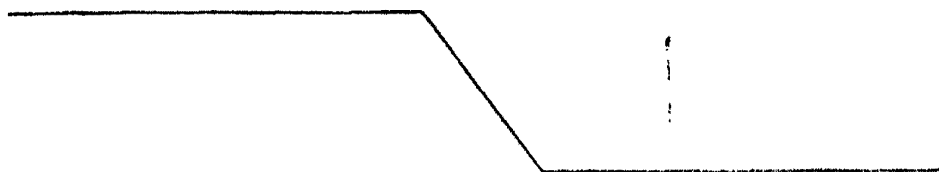
10 Cada una de las muestras experimentales fué administra-  
da a un perro por inyección subcutánea, después se administra-  
ron al perro 0,1 mg/kg de apomorfinapor inyección subcutánea  
al cabo de 30 minutos y se midió la frecuencia de emesis den-  
tro de los 30 minutos siguientes (cada perro fué utilizado so-  
lamente una vez). A partir de la frecuencia de emesis se calcu-  
15 la el grado de inhibición y a partir de la relación entre la  
cantidad de la muestra utilizada y el grado de inhibición, se  
determinó la  $DE_{50}$  ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). La actividad de la droga fué eva-  
luada mediante los valores  $DE_{50}$ .

b) Toxicidad aguda:

20 Cada una de las muestras experimentales fué inyectada  
intravenosamente a ratones en la cola, a razón de 0,1 ml/10g/  
10 segundos mediante un método de subida y bajada. Se compro-  
bó la tasa de mortalidad al cabo de una semana y a partir de  
la relación entre la cantidad de muestra utilizada y la tasa  
25 de mortalidad, se determinó la  $DL_{50}$  (mg/kg).

Los resultados se encuentran en la Tabla I.

30





1

TABLA I

5

10

15

20

25

30

Muestra	Actividad anti emética DE <sub>50</sub> (s.c.) (µg/kg)	Toxici- dad DL <sub>50</sub> (mg/kg)	Margen de seguridad (DL <sub>50</sub> /DE <sub>50</sub> )
			$\frac{1}{1000}$
clorpromazina	250	71,4	0,29
metoclopramida	30	61	2,03
N-(1-Etilpirrolidin-2-il metil)-5-amino-6-cloro- 3-metoxipirazin-2-carbo xamida	2	91,3	45,7
N-(2-dietilaminoetil)-5-ami no-6-cloro-3-metoxipira zin-2-carboxamida	12	150	12,5
N-(1-etilpirrolidin-2-ilme til)-5-cloro-2-metoxipira zin-3-carboxamida	20	170	8,5
N-(2-dietilaminoetil)-6-clo ro-5-etilamino-3-metoxi pirazin-2-carboxamida	20	91	4,55
N-(2-dietilaminoetil)-6-clo ro-3-metoxi-5-Metilaminopi racin-2-carboxamida	10	91	9,1
N-(1-etilpirrolidin-2-ilme til)-6-cloro-5-etilamino- 3-metoxipirazin-2-carboxa mida	2,6	61,1	23,5
N-(2-dietilaminoetil)-5-ami no-6-cloro-3-metoxipirazin- 2-carboxamida	12	72,1	6,01
N-(1-metilpirrolidin-2-ilme til)-6-cloro-5-etilamino- 3-metoxipirazin-2-carbo xamida	3	45	15,0

De los resultados indicados en la Tabla I, se deduce que los compuestos de esta invención poseen una actividad antiemética más intensa y un margen de seguridad considerablemente más amplio que los de la metoclopramida.

Después, en el Experimento II indicado a continuación,



1 se ensayaron la actividad antiemética y la actividad catalé-  
tica de los compuestos de esta invención y de la metoclopra-  
mida y se compararon las selectividades y las eficiencias de  
actividad ( $DE_{50}$  p.o./ $DE_{50}$  s.c.).

5

EXPERIMENTO II

a) Actividad antiemética:

1) Administración subcutánea:

Igual que en el Experimento (I-a).

2) Administración oral:

10

Cada una de las muestras experimentales se mezcló  
con lactosa y se introdujo en cápsulas. Las cápsulas se ad-  
ministraron por vía oral a un perro, después de 90 minutos  
se administraron al perro 0,1 mg/kg de apomorfina por inyec-  
ción subcutánea y a continuación se midió la frecuencia de  
15 emesis dentro de los 30 minutos siguientes. (Cada perro fué  
utilizado solamente una vez).

La droga fué evaluada por los valores  $DE_{50}$  en la forma  
descrita en el Experimento I-a.

b) Actividad cataléptica:

20

De acuerdo con el método de Courvoisier (Courvoisier,  
S. Durcot, R. and Jolou, L. (1957), Psychotropic drugs (Ed.  
Garattini, S. y Ghetti, V.), pág. 373, Elsevier Publishing  
Company, Amsterdam, Londres, New York, Princeton), las cuatro  
25 patas de una rata se colocaron sobre cuatro tapones de goma  
y cuando la rata podía mantener la misma posición durante 30  
segundos, se determinaba que la rata era positiva. La catalep-  
sia se midió cada 30 minutos hasta 240 minutos después de la  
administración subcutánea de la muestra. La muestra que produ-  
cía una respuesta positiva en la rata incluso una vez se con-  
sideraba positiva en el ensayo cataléptico. A partir de la re-

30



1 lación entre la respuesta positiva y la cantidad de muestra, se determinaron las DE<sub>50</sub> (mg/kg). Los resultados se encuentran en la Tabla II.

TABLA II

Muestra	Actividad antiemética		Catalepsia, DE <sub>50</sub> (mg/kg)	Eficiencia de actividad
	DE <sub>50</sub> (s.c.) (µg/kg)	DE <sub>50</sub> (p.o.) (µg/kg)		
clorpromazina	250	2000	7	8,0
metoclopramida	30	130	45	4,3
10 N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-amino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida	2	4	-*	2,0
N-(2-dietilaminoetil)-5-amino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida	12	70	-*	5,8
15 N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida	20	65	-*	3,3
20 N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida	2,6	6	-*	2,3

El símbolo \* significa que no se advirtió catalepsia en absoluto a 100 mg/kg y que una cantidad de muestra superior a 100 mg/kg es una dosis letal y no se pudo medir DE<sub>50</sub>.

25 De los resultados indicados en la Tabla II se deduce que, como los compuestos de esta invención poseen una intensa actividad antiemética en comparación con la metoclopramida y no presentan actividad cataléptica, ejercen una actividad antiemética selectiva e intensa. Asimismo, se deduce que entre los compuestos de esta invención, la N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-amino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida y la N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-



1 2-carboxamida presentan una excelente eficiencia de actividad de 2,0 y 2,3 respectivamente y, por lo tanto, se absorben bien cuando se administran por vía oral.

5 En el siguiente Experimento III, se compararon los compuestos de esta invención con la metoclopramida en cuanto al efecto estimulante de la motilidad gástrica.

EXPERIMENTO III

10 Después de anestesiarse un perro mantenido en ayunas durante la noche mediante una inyección intravenosa de 30 mg/kg de pentobarbital, se inyectaron intravenosamente cada una de las muestras experimentales y después se registró la motilidad espontánea del estómago mediante un polígrafo (RM-150, fabricado por Nihon Koden K.K.) de acuerdo con el método del balón (Jap. J. Smooth Muscle Res., 2, 15(1966)). Los resultados se encuentran en la Tabla III. Además, el efecto estimulante de la motilidad gástrica fué indicado como (+) y (++) respectivamente, cuando se inyectan intravenosamente 10 mg/kg y 5 mg/kg de cada muestra y la motilidad estimulada del estómago continúa durante más de 20 minutos.

TABLA III

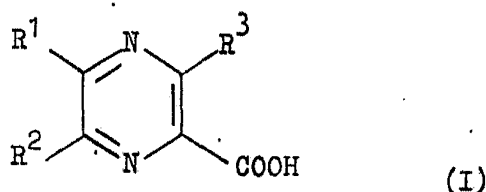
Muestra	Efecto estimulante de la motilidad gástrica
Metoclopramida	++
N-(dietilaminoetil)-5-anilino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida	+ a ++
N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida	+ a ++
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida	++
N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida	++



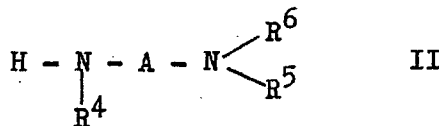
1975

1 De los resultados de la Tabla III se deduce que los  
compuestos de esta invención ejercen un efecto estimulante  
de la motilidad gástrica igual al de la metoclopramida.

5 Los compuestos de esta invención descritos en la  
fórmula III pueden ser preparados haciendo reaccionar un áci  
do pirazincarboxílico representado por la fórmula I:



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el mismo significado que en la fór-  
mula III, o un derivado reactivo del mismo, con un derivado  
amínico representado por la fórmula II:



donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y A tienen el significado dado en la fórmula  
III.

20 Como derivados reactivos del ácido pirazincarboxílico  
descrito en la fórmula I, podemos citar un haluro de ácido tal  
como cloruro de ácido, bromuro de ácido, etc; una azida de  
ácido; un éster tal como el éster metílico, el éster etílico,  
el éster p-nitrofenílico, el éster p-clorofenílico, etc; un  
anhídrido de ácido simétrico; un anhídrido de ácido mixto tal  
25 como un anhídrido de ácido mixto con carbonato de alquilo,  
preparado haciendo reaccionar un halocarbonato de alquilo,  
(v.g. clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo y bro  
mocarboxinato de etilo) y el ácido pirazincarboxílico de fór-  
mula I y un anhídrido de ácido mixto preparado por reacción  
30 de un ácido (v.g. un ácido alquilfosfórico, un ácido alquilfos



1 foroso y ácido sulfúrico) o sus derivados reactivos y el áci-  
do pirazincarboxílico de fórmula I; y una amida activa tal  
como una imidazolida de ácido o una pirrolidida de ácido, pre-  
parada por reacción de N,N'-carbonil-di-imidazol, N,N'-tionil-  
5 di-imidazol o N,N'-carbonildipirrol y el ácido pirazincarbo-  
xílico de fórmula I y una 2,4-dimetilpirazolida de ácido pre-  
parada por reacción de una hidrazida del ácido pirazincarbo-  
xílico de fórmula I y acetilacetona.

10 En la producción de los compuestos de esta invención,  
el ácido pirazincarboxílico de fórmula I o su derivado reac-  
tivo pueden hacerse reaccionar con una cantidad equimolecu-  
lar o una cantidad ligeramente en exceso del derivado amínico  
de fórmula II.

15 Cuando el ácido pirazincarboxílico descrito por la  
fórmula I es un ácido carboxílico libre, puede hacerse reac-  
cionar el ácido pirazincarboxílico de fórmula I con el deri-  
vado amínico de fórmula II a la temperatura ambiente o calen-  
tando, en un disolvente inerte, en presencia de un agente con-  
densante tal como N,N'-díciclohexilcarbodiimida, tetracloruro  
20 de titanio, etc. Además, el derivado amínico de fórmula II  
puede reaccionar preliminarmente con un haluro de fósforo, tal  
como tricloruro de fósforo, oxiclóruo de fósforo, clorofosfi-  
to de dietilo, clorofosfito de o-fenileno, diclorofosfito de  
etilo, etc, en un disolvente inerte y después se hace reaccio-  
25 nar con el ácido pirazincarboxílico de fórmula I. Por ejemplo  
cuando el grupo R<sup>4</sup> del derivado amínico de fórmula II es un  
átomo de hidrógeno y el haluro de fósforo es tricloruro de  
fósforo, primero se hace reaccionar el derivado amínico con  
alrededor de 0,5 moles de tricloruro de fósforo en un disol-  
30 vente inerte, en presencia de una base terciaria tal como



1 trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, etc, enfriando o  
a la temperatura ambiente y después se hace reaccionar con el  
ácido pirazincarboxílico de fórmula I, a la temperatura  
ambiente o calentando, preferiblemente a reflujo en un disol-  
5 vente inerte.

Cuando se emplea un haluro de ácido como derivado  
reactivo del ácido pirazincarboxílico de fórmula I, la reac-  
ción habitualmente se lleva a cabo en agua, enfriando o a la  
temperatura ambiente, en presencia de un álcali tal como hidró-  
10 xido sódico, hidróxido potásico, etc, o alternativamente, se  
lleva a cabo habitualmente en un disolvente inerte, enfriando  
o a la temperatura ambiente, en presencia de una base terciaria  
tal como trietilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, etc.

Cuando se emplea una azida de ácido como derivado reactivo del  
15 ácido pirazincarboxílico de fórmula I, la reacción habitual-  
mente se lleva a cabo en agua, enfriando o a la temperatura  
ambiente, en presencia de un álcali tal como hidróxido sódico,  
hidróxido potásico, etc. Cuando se emplea un éster como deri-  
vado reactivo del ácido pirazincarboxílico de fórmula I, habi-  
20 tualmente la reacción se efectúa en un disolvente inerte, a  
la temperatura ambiente o calentando, preferiblemente a reflu-

jo. Además, cuando se utiliza un anhídrido simétrico o un anhi-  
drido mixto como derivado reactivo del ácido pirazincarboxíli-  
co de fórmula I, la reacción se lleva a cabo habitualmente en  
25 un disolvente inerte a la temperatura ambiente o calentando  
en presencia, según el caso, de una base terciaria de trietil-  
amina, piridina, N,N-dimetilanilina, etc. Cuando se utiliza  
una amida activa, como derivado reactivo del ácido pirazincar-  
boxílico de fórmula I, habitualmente la reacción se efectúa  
30 en un disolvente inerte, a la temperatura ambiente o calentan-

24 SEP



1 do. Además, el derivado reactivo del ácido pirazincarboxílico  
de fórmula I puede hacerse reaccionar con el derivado amíni-  
co de fórmula II sin ser aislado de la mezcla de reacción.

5 El disolvente inerte utilizado en la reacción de esta  
invención es un disolvente orgánico inerte que no partici-  
pa en la reacción y como ejemplos preferidos de estos disol-  
ventes citaremos el benceno, tolueno, metanol, etanol, alco-  
hol isopropílico, xileno, dioxano, tetrahidrofurano, cloro-  
10 formo, diclorometano, etc y pueden seleccionarse adecuadamen-  
te de acuerdo con la naturaleza del derivado reactivo empleado.

Los compuestos de esta invención descritos por la fó-  
mula III, así preparados, se aíslan o purifican mediante una  
operación química ordinaria tal como extracción, recristali-  
zación, cromatografía en columna y similares.

15 Además, los compuestos de esta invención descritos  
por la fórmula III en los que R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> es un átomo de haló-  
geno pueden ser convertidos en los compuestos de fórmula III  
en los que R<sup>1</sup> y/o R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno por reducción  
20 catalítica. En este caso, si el compuesto tiene un grupo que  
pueda ser reducido, se reduce simultáneamente ese grupo. Por  
ejemplo, la N-[2-(N-bencil-N-metilamino)etil]-6-cloro-5-etil-  
amino-3-metoxipirazin-2-carboxamida puede ser convertida en  
N-[2-(metilamino)etil]-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carbo-  
25 xamida sometiendo el compuesto a una reducción catalítica en  
presencia de un catalizador tal como paladio en carbón, etc.

Además, los compuestos de esta invención, por ejem-  
plo la N-[1-etilpirrolidin-2-ilmetil]-6-cloro-5-etilamino-3-  
metoxipirazin-2-carboxamida puede ser convertida en N-[1-etil-  
30 pirrolidin-2-ilmetil]-6-benciltio-5-etilamino-3-metoxipirazin-  
2-carboxamida por reacción con bencilmercaptano.



1 Los compuestos de esta invención descritos por la  
fórmula III pueden ser administrados por vía oral, por ejemplo  
en forma de tabletas, polvos, cápsulas y jarabes o por vía  
parenteral, por ejemplo por inyección intravenosa o inyec-  
5 ción intramuscular. La dosis de los compuestos de esta inven-  
ción es alrededor de 1-300 mg/día, preferiblemente alrededor  
de 5-50 mg/día.

Ahora será ilustrada la producción de los compues-  
tos de esta invención y también de las materias primas para  
10 producir los compuestos de la invención mediante los ejemplos  
y los ejemplos de referencia siguientes:

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Producción de 5,6-dicloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de  
metilo

15 Se disuelven 2,0 g de 3-metoxi-pirazin-2-carboxilato  
de metilo en 12 ml de dimetilformamida y se introduce en la  
solución cloro gaseoso mientras se mantiene la solución a 50-  
60°C. En este caso, una vez terminada la reacción exotérmica,  
se hace pasar más cloro gaseoso a través de la mezcla de  
20 reacción durante 6 horas mientras se calienta a 70-80°C, pa-  
ra completar la reacción.

Después de enfriar, la mezcla de reacción se disper-  
sa en 50 ml de agua de hielo y los cristales precipitados se  
recuperan por filtración, se lavan con agua de hielo y se se-  
25 can para dar 2,4 g (rendimiento: 85,0 %) de 5,6-dicloro-3-me-  
toxipirazin-2-carboxilato de metilo.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Producción de 5-amino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato  
de metilo

30 En 12 ml de dimetilsulfóxido se disuelven 2,4 g de



1 5,6-dicloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y se in-  
 5 introduce amoniaco gaseoso mientras se mantiene la solución a  
 65-70°C. Después de pasar el amoniaco gaseoso durante 1,5 ho-  
 5 persa la mezcla de reacción en 50 ml de agua enfriada y los  
 cristales precipitados se recuperan por filtración, se lavan  
 con agua de hielo y se secan para dar 1,9 g (rendimiento:  
 86,4 %) de 5-amino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de  
 metilo con un punto de fusión de 158-159°C.

10

Análisis elemental para  $C_7H_8N_3O_3Cl$ :

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	38,64	3,71	19,31	16,29
Encontrado:	38,85	3,77	19,23	16,21

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

15

Producción de 5-anilino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato  
de metilo

Se disuelven 2,4 g de 5,6-dicloro-3-metoxipirazin-2-  
 carboxilato de metilo y 2,0 g de anilina en 20 ml de alcohol  
 isopropílico y, después de calentar a reflujo la solución du-  
 20 rante 5 horas, la mezcla de reacción se dispersa en 100 ml de  
 agua de hielo. Los cristales precipitados se recuperan por fil-  
 tración, se lavan con agua y se secan para dar 2,5 g de 5-ani-  
 lino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo, con un  
 punto de fusión de 167°C.

25

Análisis elemental para  $C_{13}H_{12}N_3O_3Cl$ :

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	53,16	4,12	14,31	12,07
Encontrado:	53,35	4,33	14,17	11,97

EJEMPLO 1

30

Se disuelven 2,0 g de 5-amino-6-cloro-3-metoxipira-

24 SEP 79



1 zin-2-carboxilato de metilo y 2,0 g de 2-aminometil-1-etilpi-  
 rrolidina en 10 ml de tolueno y después la solución se calien-  
 ta a reflujo durante 17 horas. Después de enfriar, la mezcla  
 de reacción se extrae con ácido clorhídrico diluido, se lava  
 5 el extracto con cloroformo y se alcaliniza con una solución  
 acuosa de hidróxido sódico, con lo que se forma un material  
 oleoso. Este último se extrae con cloroformo, se lava el ex-  
 tracto con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se  
 separa el disolvente por destilación para formar cristales.  
 10 Cuando los cristales se recrystalizan en 10 ml de tolueno,  
 se obtienen 1,2 g de cristales coposos de N-(1-etilpirroli-  
 din-2-ilmetil)-5-amino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida,  
 con un punto de fusión de 155°C.

Análisis elemental para  $C_{13}H_{20}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	49,76	6,42	22,32	11,30
Encontrado:	50,01	6,56	22,08	11,39

EJEMPLO 2

20 A 5 ml de tolueno se añaden 1,5 g de 5-amino-6-clo-  
 ro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y 1,5 g de N,N-di-  
 etiletilendiamina y la mezcla se calienta a reflujo durante  
 5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrae  
 con ácido clorhídrico diluido, se lava el extracto con cloro-  
 formo y después se alcaliniza con una solución acuosa de hi-  
 25 dróxido sódico, formándose así un material oleoso. Este últi-  
 mo se extrae con cloroformo y el extracto se lava con agua y  
 se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Cuando el disolvente  
 se separa del extracto por destilación, se obtienen unos cris-  
 30 tales que se recrystalizan en 7 ml de tolueno para dar 1,16 g  
 (rendimiento: 55,8 %) de cristales coposos de N-(2-dietilami-



1 noetil)-5-amino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 158°C.

Análisis elemental para  $C_{12}H_{20}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %	Cl %
5 Calculado :	47,76	6,68	23,21	11,75
Encontrado:	48,04	6,73	22,93	11,99

EJEMPLO 3

Se calienta a reflujo durante una hora una mezcla de 2,0 g de 5-cloro-2-metoxipirazin-3-carboxilato de metilo, 2,0 g de 2-aminometil-1-etilpirrolidina y 20 ml de metanol. Se separa el disolvente por destilación y el residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluido. La solución se lava con cloroformo y se alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido sódico, con lo que se forma un material oleoso. Este último se extrae con cloroformo, se lava el extracto con agua y se seca y el disolvente se separa por destilación para dar 1,7 g de un material oleoso que se disuelve en etanol absoluto. Después de introducir cloruro de hidrógeno gaseoso seco en la solución, se destila el etanol y el residuo se recristaliza en acetona para dar 1,7 g de hidrocioruro de N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-cloro-2-metoxipirazin-3-carboxamida, con un punto de fusión de 188°C.

Análisis elemental para  $C_{13}H_{20}N_4O_2Cl_2$ :

	C %	H %	N %	Cl %
25 Calculado :	46,58	6,01	16,71	21,15
Encontrado:	46,75	6,04	16,47	20,89

EJEMPLO 4

En 20 ml de metanol se disuelven 2,0 g de 5-anilino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y 2,0 g de N,N-diétiletilendiamina y la solución se calienta a reflujo



1 durante 24 horas. Después se separa el metanol por destilación  
 y el residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluido. La so-  
 lución se lava con cloroformo y después se alcaliniza con una  
 5 solución acuosa de hidróxido sódico, con lo que precipitan  
 unos cristales. Estos últimos se extraen con cloroformo y,  
 después de lavar con agua y secar el extracto, se separa el  
 disolvente del extracto por destilación y los cristales obte-  
 nidos se recrystalizan en tolueno para dar 1,8 g de N-(2-di-  
 etilamino:etil)-5-anilino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxami-  
 10 da, con un punto de fusión de 159-161°C.

Análisis elemental para  $C_{18}H_{24}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	57,21	6,40	18,53	9,38
Encontrado:	57,43	6,28	18,25	9,47

15

EJEMPLO 5

20

25

30

Se calienta a reflujo durante 3,5 horas una mezcla  
 de 1,3 g de 6-cloro-3,5-dimetoxipirazin-2-carboxilato de me-  
 tilo, 1,3 g de N,N-dietiletilendiamina y 10 ml de tolueno.  
 Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrae con áci-  
 do clorhídrico diluido y el extracto se lava con cloroforme  
 y se alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido sódico,  
 con lo que se forma un material oleoso. Este último se extrae  
 con cloroformo y el extracto se lava con agua, se seca y des-  
 pués se separa el disolvente por destilación para formar un  
 residuo oleoso. Se añade al residuo una pequeña cantidad de  
 n-hexano y los cristales formados se recuperan por filtración  
 y se recrystalizan en n-hexano para dar 0,8 de 6-cloro-5-(2-  
 dietilaminoetilamino)-3-metoxipirazin-2-carboxilato de meti-  
 lo, con un punto de fusión de 105-106°C.

Las aguas madres n-hexánicas se evaporan a presión



1 reducida hasta sequedad y el residuo oleoso se tritura con  
 una pequeña cantidad de éter de petróleo, con lo que se for-  
 man unos cristales. Cuando los cristales se recristalizan en  
 n-hexano, se obtienen 0,2 g de N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-  
 5 3,5-dimetoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de  
 88°C.

Además, cuando se calienta en tolueno una mezcla del  
 6-cloro-5-(2-dietilaminoetilamino)-3-metoxipirazin-2-carboxi-  
 lato de metilo antes obtenido y N,N-dietiletildiamina, se  
 10 obtiene N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-5-(2-dietilaminoetil-  
 amino)-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión  
 de 112°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

Producción de 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxi-  
 15 lato de metilo

A 24 ml de alcohol isopropílico se añaden 2,4 g de  
 5,6-dicloro-2-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo, 1,1 g de  
 hidrocioruro de etilamina y 2,2 g de trietilamina y la mezcla  
 se calienta a reflujo durante una hora. Una vez terminada la  
 20 reacción, se separa el disolvente de la mezcla de reacción  
 por destilación y el residuo sólido obtenido se lava con  
 100 ml de agua para dar 2,26 g de cristales amarillos de 6-  
 cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo.  
 Cuando los cristales se recristalizan en benceno, se obtienen  
 25 unos prismas amarillos con un punto de fusión de 128°C.

Análisis elemental para  $C_9H_{12}N_3O_3Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	44,00	4,92	17,10
Encontrado:	44,08	4,91	16,90

30



1 EJEMPLO DE REFERENCIA 5

Producción de 6-cloro-3-metoxi-5-metilaminopirazin-2-carboxi-  
lato de metilo

5 A 24 ml de alcohol isopropílico se añaden 2,4 g de  
5,6-dicloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo, 0,8 g de  
hidrocloruro de metilamina y 2,2 g de trietilamina y la mez-  
cla se calienta a reflujo durante una hora. Una vez terminada  
la reacción, se separa el disolvente por destilación a presión  
reducida de la mezcla de reacción y cuando se añaden 50 ml de  
10 agua al residuo obtenido, se obtiene una suspensión. Esta  
última se extrae tres veces con 50 ml cada vez de cloroformo.  
Se combinan los extractos y se lavan con agua, se secan y se  
separa el disolvente por destilación a presión reducida para  
15 dar 2,0 g de cristales amarillos pálidos de 6-cloro-3-metoxi-  
5-metilaminopirazin-2-carboxilato de metilo. Los cristales  
aciculares de color amarillo pálido obtenidos por recristali-  
zación del producto en benceno presentan un punto de fusión  
de 147°C.

Espectro de masas (m/e): 233 (M<sup>+</sup>), 231 (M<sup>+</sup>).

20 EJEMPLO DE REFERENCIA 6

Producción de 5-n-butilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carbo-  
xilato de metilo

25 A 24 ml de alcohol isopropílico se añaden 2,4 g de  
5,6-dicloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo, 0,8 g  
de n-butilamina y 1,1 g de trietilamina y la mezcla se calien-  
ta a reflujo durante una hora. Una vez terminada la reacción,  
se separa el disolvente por destilación a presión reducida de  
la mezcla de reacción y el residuo obtenido se lava con 50 ml  
de agua y se seca para dar 2,56 g de cristales de color amari-  
30 llo pálido de 5-n-butilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carbo-



1 xilato de metilo. Los cristales aciculares de color amarillo pálido obtenidos por recristalización del producto en n-hexano presentan un punto de fusión de 92°C.

5

Análisis elemental para  $C_{11}H_{16}N_3O_3Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	48,27	5,89	15,35
Encontrado:	48,35	5,97	15,12

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

10 Producción de 5-amino-6-cloro-3-etoxipirazin-2-carboxilato de etilo

(a) Mientras se calienta a reflujo una solución de etilato sódico preparada a partir de 0,3 g de sodio metálico y 20 ml de etanol, se añade gota a gota a la solución, durante un periodo de 10 minutos, una solución que contiene 4,1 g de 3-cloropirazin-2-carboxilato de metilo en 20 ml de etanol. Después la mezcla se calienta a reflujo durante 90 minutos. Después de enfriar, el disolvente se separa de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se mezcla bien con 50 ml de agua sacudiendo bien y después la mezcla se extrae tres veces con 30 ml cada vez de diclorometano. Se combinan los extractos, se lavan con agua, se secan y después el disolvente se separa por destilación a presión reducida para dar 3,5 g de un material oleoso amarillo pálido de 3-etoxipirazin-2-carboxilato de etilo.

25 Espectro de masas (m/e): 196 ( $M^+$ ).

(b) Mientras se mantiene a 10-30°C la solución obtenida disolviendo 3,5 g de 3-etoxipirazin-2-carboxilato de etilo en 20 ml de dimetilformamida, se hace pasar a través de la solución cloro gaseoso durante una hora y después, manteniendo la solución a 70-75°C, se sigue pasando cloro gaseoso a

30

24 SE



1 través de la solución durante 3 horas. Después de enfriar, la  
 mezcla de reacción se dispersa en 200 ml de agua de hielo y  
 los cristales incoloros así formados se recuperan por filtra-  
 5 ción, se lavan con agua y se secan. Después los cristales se  
 extraen con 200 ml de n-hexano caliente. Separando el disol-  
 vente del extracto por destilación a presión reducida, se ob-  
 tienen 4,6 g de 5,6-dicloro-3-etoxipirazin-2-carboxilato de  
 etilo. Los cristales aciculares incoloros obtenidos por re-  
 cristalización del producto en n-hexano presentan un punto de  
 10 fusión de 56-57°C.

Análisis elemental para  $C_9H_{10}N_2O_3Cl_2$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	40,78	3,80	10,57
Encontrado:	40,60	3,69	10,65

15 (c) Manteniendo a 65-70°C la solución obtenida disol-  
 viendo 2,0 g de 5,6-dicloro-3-etoxipirazin-2-carboxilato de  
 etilo en 20 ml de dimetilsulfóxido, se hace pasar amoníaco ga-  
 seoso a través de la solución durante 40 minutos. Después de  
 20 dejar en reposo la mezcla de reacción durante una hora a la  
 temperatura ambiente, se dispersan 300 ml de agua de hielo y  
 los cristales aciculares amarillos formados se recuperan por  
 filtración para dar 1,5 g de 5-amino-6-cloro-3-etoxipirazin-2-  
 carboxilato de etilo. Los cristales aciculares de color amari-  
 25 llo pálido obtenidos por recristalización del producto en una  
 mezcla de benceno y n-hexano presentan un punto de fusión de  
 110-111°C.

Análisis elemental para  $C_9H_{12}N_3O_3Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	44,00	4,92	17,10
Encontrado:	44,09	4,98	16,99

30

24 SEP



1

EJEMPLO 6

5

10

15

En 14 ml de alcohol isopropílico se disuelven 1,4 g de 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y 1,4 g de N,N-dietiletilendiamina y la solución se calienta a reflujo durante 4 días. Una vez terminada la reacción, se separa el disolvente por destilación a presión reducida de la mezcla de reacción y el residuo obtenido se aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice. Después la columna se desarrolla empleando una mezcla de éter-n-hexano con una relación en volumen de 1:1, como solución eluyente. De la primera fracción se recuperan 0,7 g del 5-etilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo empleado como material de partida y de la segunda fracción se obtienen 0,7 g de placas cristalinas incoloras de N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 142°C. El producto obtenido por recristalización de los cristales en una mezcla de benceno y n-hexano presenta un punto de fusión de 142°C.

20

Análisis elemental para  $C_{14}H_{24}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	50,98	7,33	21,23
Encontrado:	51,06	7,47	20,96

EJEMPLO 7

25

30

Se disuelven 1,3 g de 3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y 1,3 g de N,N-dietiletilendiamina en 5 ml de etanol y la solución se calienta a reflujo durante 4 horas. Después la solución se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se separa el etanol de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida y el residuo formado se disuelve en 5 ml de cloroformo.

24 SER 1975



1 mo y la solución se lava dos veces con 5 ml de agua cada vez.  
Después de acidular la solución con ácido clorhídrico, se ex-  
trae tres veces con 5 ml de agua cada vez. Se combinan los  
5 extractos y, después de alcalinizar el extracto con amoniaco  
acuoso, se extrae tres veces con 5 ml cada vez de cloroformo.  
Se combinan los extractos, se lavan con agua, se secan y des-  
pués se separa el cloroformo por destilación a presión reduci-  
da para dar 1,6 g de N-(2-dietilaminoetil)-3-metoxipirazin-2-  
carboxamida oleosa de color amarillo pálido.

10 Espectro de masas (m/e): 252 (M<sup>+</sup>).

EJEMPLO 8

15 Se disuelven 3,5 g de 6-cloro-3-metoxi-5-metilamino-  
pirazin-2-carboxilato de metilo y 3,5 g de N,N-dietiletlen-  
diamina en 35 ml de alcohol isopropílico y la solución se ca-  
lienta a reflujo durante un día. Una vez terminada la reac-  
ción, se separa el disolvente de la mezcla de reacción por des-  
tilación a presión reducida y el residuo formado se disuelve  
en 50 ml de cloroformo. Después de lavar la solución dos ve-  
ces con 30 ml de agua cada vez, se acidula con ácido clorhí-  
drico y se extrae tres veces con 20 ml de agua cada vez. (La  
20 capa clorofórmica se lava con agua, se seca y se evapora a  
sequedad, con lo que se recuperan 2,4 g de 6-cloro-3-metoxi-  
5-metilaminopirazin-2-carboxilato de metilo, utilizado como  
material de partida). Los extractos acuosos se combinan, se  
25 neutralizan con amoniaco acuoso diluido y después se extraen  
tres veces con 30 ml cada vez de cloroformo. Se combinan los  
extractos, se lavan con agua, se secan y después el cloroformo  
se separa por destilación a presión reducida para dar  
30 1,4 g de N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-3-metoxi-5-metilamino-  
pirazin-2-carboxamida. Las placas cristalinas incoloras obte-



1      nidas por recristalización del producto en benceno presentan un punto de fusión de 157°C.

          Análisis elemental para  $C_{13}H_{22}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %
5      Calculado :	49,44	7,02	22,18
Encontrado:	49,50	7,09	21,95

EJEMPLO 9

10      Se disuelven 3,0 g de 5-n-butilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y 2,5 g de N,N-dietiletildiamina en 30 ml de alcohol isopropílico. La solución se calienta a reflujo durante un día. Una vez terminada la reacción, el disolvente se separa de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida y el residuo se disuelve en

15      50 ml de cloroformo. Después de lavar la solución dos veces con 30 ml de agua cada vez, se acidula con ácido clorhídrico y se extrae tres veces con 20 ml de agua cada vez. (La capa clorofórmica se lava con agua, se seca y después se evapora a sequedad, recuperándose así 0,9 g del 5-n-butilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo empleado como material de partida). Se combinan los extractos acuosos, se neutralizan con solución acuosa diluída de amoniaco y después se extraen tres veces con 30 ml cada vez de cloroformo. Se combinan los extractos, se lavan con agua, se secan y después el

20      cloroformo se separa por destilación a presión reducida para dar 1,0 g de N-(2-dietilaminoetil)-5-n-butilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida. Las placas cristalinas incoloras obtenidas por recristalización del producto en una mezcla de benceno y n-hexano presentan un punto de fusión de 127°C.

          Análisis elemental para  $C_{16}H_{28}N_5O_2Cl$ :

30



	C %	H %	N %
Calculado :	53,70	7,89	19,57
Encontrado:	53,67	8,00	19,44

EJEMPLO 10

5 Se disuelven 500 mg de 5-amino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y 500 mg de 3-amino-1-etilpiperidina en 5 ml de tolueno y la solución se calienta a reflujo durante 30 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrae tres veces con 5 ml cada vez de ácido clorhídrico diluido y los extractos combinados se lavan tres veces con 5 ml cada vez de cloroformo. (La capa orgánica de combina con los lavados clorofórmicos y la mezcla se lava con agua, se seca y después se separa el disolvente por destilación a presión reducida, recuperándose así 300 mg del 5-amino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo utilizado como material de partida). El extracto se alcaliniza con una solución acuosa de hidróxido sódico 3N y el material oleoso formado se extrae dos veces con 10 ml cada vez de cloroformo. Se combinan los extractos, se lavan con agua, se secan y el cloroformo se separa por destilación a presión reducida para dar un residuo oleoso. El residuo se tritura con una pequeña cantidad de éter de petróleo con lo que se forman cristales. Los cristales se recuperan por filtración y se recrystalizan en tolueno para dar 90 mg de N-(1-etilpiperidin-3-il)-5-amino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida con un punto de fusión de 168-169°C.

Análisis elemental para  $C_{13}H_{20}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	49,76	6,42	22,32	11,30
Encontrado:	49,95	6,48	22,10	11,38



1

EJEMPLO 11

5

10

15

20

25

30

Se disuelven 2,0 g de 6-cloro-5-etilamino-3-metoxi-  
 pirazin-2-carboxilato de metilo y 2,0 g de 2-aminometil-1-  
 etilpirrolidina en 20 ml de metanol y la solución se calien-  
 ta a reflujo durante 24 horas. Después de enfriar, el disol-  
 vente se separa de la mezcla de reacción por destilación a  
 presión reducida para dar un residuo oleoso. El residuo se  
 disuelve en 30 ml de una solución acuosa diluída de ácido  
 clorhídrico y la solución se lava tres veces con 10 ml cada  
 vez de cloroformo. (Las aguas de lavado clorofórmicas se la-  
 van con agua, se secan y después el disolvente se separa por  
 destilación a presión reducida, recuperándose así 1,05 g del  
 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo  
 utilizado como material de partida). La capa acuosa se alcali-  
 niza con una solución acuosa de hidróxido sódico 3N y el  
 material oleoso formado se extrae con 30 ml de cloroformo.  
 El extracto se lava con agua, se seca, se separa el disolven-  
 te por destilación a presión reducida y se deja en reposo el  
 residuo oleoso formado, con lo que este último cristaliza.  
 Recristalizando los cristales en tolueno, se obtienen 0,88 g  
 de N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-me-  
 toxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 167-  
 169°C.

Análisis elemental para  $C_{15}H_{24}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	52,70	7,08	20,49	10,37
Encontrado:	52,82	7,20	20,43	10,57

EJEMPLO 12

A 8 ml de tolueno se añaden 0,8 g de 5-amino-6-clo-  
 ro-3-etoxipirazin-2-carboxilato de etilo y 0,8 g de N,N-di-



1 etiletilendiamina y la mezcla se calienta a reflujo durante  
 20 horas. Una vez terminada la reacción, se enfría a la tem-  
 peratura ambiente la mezcla de reacción y después se extrae  
 con 20 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. El  
 5 extracto se neutraliza con una solución acuosa diluida de amo-  
 niaco, enfriando con hielo, y después se extrae tres veces  
 con 30 ml cada vez de cloroformo. Se combinan los extractos,  
 se lavan con agua, se secan y después se destila el disolven-  
 te a presión reducida. Lavando el residuo obtenido con 30 ml  
 10 de n-hexano, se obtienen 0,53 g de cristales incoloros de  
 N-(2-dietilaminoetil)-5-amino-6-cloro-3-etoxipirazin-2-carbo-  
 xamida. Los cristales aciculares incoloros obtenidos recrís-  
 talizando el producto en una mezcla de benceno y n-hexano pre-  
 sentan un punto de fusión de 147-148°C.

15

Análisis elemental para  $C_{13}H_{22}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	49,44	7,02	22,18
Encontrado:	49,42	6,83	21,79

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

20 Producción de 6-cloro-5-ciclohexilamino-3-metoxipirazin-2-  
carboxilato de metilo

Se añaden 2,4 g de 5,6-dicloro-3-metoxipirazin-2-car-  
 boxilato de metilo y 1,1 g de ciclohexilamina a 24 ml de alco-  
 hol isopropílico y la mezcla se calienta a reflujo durante  
 25 una hora. Una vez terminada la reacción, se separan de la  
 mezcla de reacción 1,1 g de trietilamina y el disolvente por  
 destilación a presión reducida y el residuo obtenido se la-  
 va con 100 ml de agua y se seca para dar 2,5 g de cristales  
 incoloros de 6-cloro-5-ciclohexilamino-3-metoxipirazin-2-car-  
 30 boxilato de metilo. Los prismas incoloros obtenidos por re-



1 cristalización del producto presentan un punto de fusión de 100°C.

Análisis elemental para  $C_{13}H_{18}N_3O_3Cl$ :

	C %	H %	N %
5 Calculado :	52,09	6,05	14,02
Encontrado:	52,27	6,19	13,65

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

Producción de 6-cloro-5-dietilamino-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo

10 A 24 ml de alcohol isopropílico se añaden 2,4 g de 5,6-dicloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo, 0,8 g de dietilamina y 1,1 g de trietilamina y la mezcla se calienta a reflujo durante una hora. Una vez terminada la reacción, el disolvente se separa de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida y el residuo oleoso obtenido se deja en 15 reposo durante la noche, con lo que cristaliza. Los cristales se lavan dos veces con 50 ml de agua cada vez y se secan para dar 2,4 g de de cristales rosas de 6-cloro-5-dietilamino-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo. Los prismas incoloros ob- 20 tenidos por recristalización del producto en n-hexano presentan un punto de fusión de 60°C.

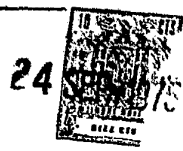
Análisis elemental para  $C_{11}H_{16}N_3O_3Cl$ :

	C %	H %	N %
25 Calculado :	48,27	5,89	15,35
Encontrado:	48,29	5,90	15,32

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

Producción de 6-cloro-3-metoxi-5-(4-metilpiperazinil)pirazin-2-carboxilato de metilo

30 A 10 ml de alcohol isopropílico se añaden 364 mg de 5,6-dicloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y 342 mg



1 de 1-metilpiperazina y la mezcla se calienta a reflujo duran-  
 te una hora. Una vez terminada la reacción, el disolvente se  
 separa de la mezcla de reacción por destilación a presión re-  
 ducida y el residuo obtenido se agrega a 30 ml de agua, se  
 5 mezcla bien y la mezcla se extrae dos veces con 30 ml cada  
 vez de cloroformo. Se combinan los extractos, se lavan con  
 agua, se secan y el disolvente se separa por destilación a  
 presión reducida para dar 420 mg de cristales de color amari-  
 llo pálido de 6-cloro-3-metoxi-5-(4-metilpiperazinil)pirazin-  
 10 2-carboxilato de metilo. Los cristales aciculares incoloros  
 obtenidos por recristalización del producto en una mezcla de  
 benceno y n-hexano presentan un punto de fusión de 110°C.

Análisis elemental para  $C_{12}H_{17}N_4O_3Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	47,92	5,70	18,53
Encontrado:	48,04	5,78	18,39

15

EJEMPLO 13

20

25

30

En 24 ml de alcohol isopropílico se disuelven 2,4 g  
 de 6-cloro-5-ciclohexilamino-3-metoxipirazin-2-carboxilato de  
 metilo y 2,0 g de N,N-dietiletildiamina y la solución se ca-  
 lienta a reflujo durante 2 días. Una vez terminada la reac-  
 ción, el disolvente se separa de la mezcla de reacción por  
 destilación a presión reducida y después se añaden 50 ml de  
 éter al residuo oleoso obtenido, con lo que se forman unos  
 25 cristales. Estos últimos se recuperan por filtración y se la-  
 van dos veces con 50 ml de éter cada vez para dar 2,5 g de  
 prismas incoloros de N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-5-ciclo-  
 hexilamino-3-metoxipirazin-2-carboxáida. Los cristales obte-  
 nidos por recristalización del producto en tolueno presentan  
 un punto de fusión de 140°C.



1

Análisis elemental para  $C_{18}H_{30}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	56,31	7,88	18,24
Encontrado:	56,33	7,94	18,04

5

EJEMPLO 14

10

15

20

25

Se disuelven 3,0 g de 6-cloro-5-dietilamino-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y 2,5 g de N,N-dietiletildiamina en 30 ml de alcohol isopropílico y la solución se calienta a reflujo durante 3 días. Una vez terminada la reacción, se separa el disolvente de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se disuelve en 50 ml de cloroformo. La solución se lava dos veces con 30 ml cada vez de agua, se acidula con ácido clorhídrico y se extrae tres veces con 20 ml de agua cada vez. Se combinan los extractos y, después de neutralizar con amoníaco acuoso diluido, se extraen tres veces con 30 ml cada vez de cloroformo. Se combinan los extractos, se lavan con agua, se secan y después el cloroformo se separa por destilación a presión reducida para dar 2,3 g de N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-5-dietilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida oleosa cruda. El producto se aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice y después se desarrolla empleando una mezcla de cloroformo y metanol en una relación en volumen de 9:1, como solución eluyente, con lo que se obtienen, a partir de la segunda fracción, 0,8 g de N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-5-dietilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida oleosa pura.

30

Análisis elemental para  $C_{16}H_{28}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	53,70	7,89	19,57
Encontrado:	53,46	7,55	19,71

24 SEP 1954



1

EJEMPLO 15

5

10

15

20

A 5 ml de alcohol isopropílico se añaden 390 mg de 6-cloro-3-metoxi-5-(4-metilpiperazinil)pirazin-2-carboxilato de metilo y 350 mg de N,N-diétiletilendiamina y la mezcla se calienta a reflujo durante 7 días. Una vez terminada la reacción, el disolvente se separa de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se disuelve en 20 ml de cloroformo. La solución se acidula con ácido clorhídrico y se extrae con 20 ml de agua. El extracto se alcaliniza con amoniaco acuoso y después se extrae tres veces con 20 ml cada vez de cloroformo. Se combinan los extractos, se lavan con agua, se secan y después el cloroformo se separa por destilación a presión reducida. El material oleoso obtenido se tritura con 5 ml de n-hexano para dar 250 mg de cristales amarillos de N-(2-diétilaminoetil)-6-cloro-3-metoxi-5-(4-metilpiperazinil)pirazin-2-carboxamida. Las placas cristalinas amarillas obtenidas por recristalización del producto en n-hexano presentan un punto de fusión de 77-78°C.

Análisis elemental para  $C_{17}H_{29}N_6O_2Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	53,05	7,59	21,83
Encontrado:	52,94	7,64	21,67

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

25

Producción de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico

30

En una solución de 18,7 g de hidróxido sódico en 400 ml de agua se suspenden 104 g de 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y la suspensión se agita durante 15 horas a la temperatura ambiente para dar una solución homogénea. La solución se acidula con 80 ml de una solución



1 acuosa de ácido clorhídrico al 18 % y después se deja en re-  
 5 pozo durante 2 horas a 5-10°C. Los cristales formados se re-  
 cuperan por filtración, se lavan con agua y se secan sobre  
 pentóxido de fósforo anhidro, bajo presión reducida, para dar  
 92,5 g de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carbo-  
 xílico. Punto de fusión 166,5-166°C (recristalizado en clo-  
 roformo).

Análisis elemental para  $C_8H_{10}N_3O_3Cl$ :

	C %	H %	N %
10 Calculado :	41,48	4,35	18,14
Encontrado:	41,47	4,34	17,87

EJEMPLO DE REFERENCIA 12

Producción de ácido 6-cloro-3-metoxi-5-metilpirazin-2-car-  
boxílico

15 Se agita durante 2 horas a 70-80°C una mezcla de  
 3,56 g de 5,6-dicloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo,  
 15 ml de una solución acuosa de metanotiolato sódico al 20 %  
 y 30 ml de etanol. Después de enfriar la mezcla a la tempera-  
 20 tura ambiente y añadir 80 ml de agua, se acidula la mezcla con  
 ácido clorhídrico concentrado con lo que se forman unos cris-  
 tales. Estos últimos se recuperan por filtración, se lavan con  
 agua y se secan para dar 2,55 g de cristales aciculares inco-  
 loros de ácido 6-cloro-3-metoxi-5-metilpirazin-2-carboxíli-  
 25 co, con un punto de fusión de 206-207°C.

Análisis elementas para  $C_7H_7N_2O_3SCL$ :

	C %	H %	N %
30 Calculado :	35,83	3,01	11,94
Encontrado:	36,05	2,98	11,82



EJEMPLO DE REFERENCIA 13

Producción de ácido 5-bencilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxílico

a). A 30 ml de alcohol isopropílico se añaden 2,37 g de 5,6-dicloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo, 1,2 g de bencilamina y 1,4 ml de trietilamina y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, se separa el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se lava tres veces con 30 ml de agua cada vez y se seca para dar 2,95 g de 5-bencilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo, con un punto de fusión de 118-119°C.

Análisis elemental para  $C_{14}H_{14}N_3O_3Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	54,64	4,59	13,65
Encontrado:	54,34	4,57	13,37

b) A una mezcla de 13 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 0,5N y 0,5 ml de metanol se añaden 2,0 g de 5-bencilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y la mezcla se calienta a 90°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se neutraliza con ácido clorhídrico, con lo que se forman unos cristales. Estos últimos se recuperan por filtración, se lavan con agua y se secan para dar 1,85 g de ácido 5-bencilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxílico, con un punto de fusión de 189°C (desc.).

Análisis elemental para  $C_{13}H_{12}O_3N_3Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	53,16	4,12	14,31
Encontrado:	52,80	4,10	14,03



EJEMPLO DE REFERENCIA 14

Producción de ácido 5-alilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxílico

a) A 30 ml de alcohol isopropílico se añaden 2,37 g de 5,6-dicloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo, 0,8 ml de alilamina y 2,9 ml de trietilamina y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y el disolvente se separa de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se lava tres veces con 30 ml de agua cada vez y se seca para dar 2,35 g de prismas incoloros de 5-alilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo, con un punto de fusión de 115-116°C.

Análisis elemental para  $C_{10}H_{12}N_3O_3Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	46,61	4,69	16,31
Encontrado:	46,45	4,69	15,93

b) A 17 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 0,5N se añaden 2,35 g de 5-alilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y la mezcla se calienta a 80°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se acidula con ácido clorhídrico concentrado, con lo que se forman unos cristales. Estos últimos se recuperan por filtración, se lavan con agua y se secan para dar 2,0 g de ácido 5-alilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxílico, con un punto de fusión de 125-126°C (desc.).

Análisis elemental para  $C_9H_{10}N_3O_3Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	44,37	4,14	17,25
Encontrado:	44,20	4,13	16,83



1

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

Producción de ácido 6-cloro-3-metoxi-5-(o-metoxifenoxi)pirazin-2-carboxílico

5

10

15

a) A 20 ml de una solución de 250 mg de sodio metálico en alcohol isopropílico se añaden 1,24 g de o-metoxifenol, enfriando con hielo, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución a 10-20°C, se añade otra solución de 2,37 g de 5,6-dicloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo en 15 ml de alcohol isopropílico, durante un periodo de 30 minutos. Después la mezcla se calienta a reflujo durante 0,5 horas y se dispersa en 100 ml de agua enfriada, con lo que se forman unos cristales. Los cristales se recuperan por filtración para dar 6-cloro-3-metoxi-5-(o-metoxifenoxi)pirazin-2-carboxilato de isopropilo, con un punto de fusión de 94-95°C.

Análisis elemental para  $C_{16}H_{17}N_2O_5Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	54,48	4,86	7,94
Encontrado:	54,11	4,69	7,54

20

25

30

b) A 50 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 0,2N se añaden 2,9 g de 6-cloro-3-metoxi-5-(o-metoxifenoxi)pirazin-2-carboxilato de isopropilo y la mezcla se calienta a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se acidula con ácido clorhídrico concentrado, con lo que se forman unos cristales. Los cristales se recuperan por filtración, se lavan con agua y se secan para dar 1,55 g de ácido 6-cloro-3-metoxi-5-(o-metoxifenoxi)pirazin-2-carboxílico, con un punto de fusión de 165°C (recristalizado en alcohol isopropílico).

Análisis elemental para  $C_{13}H_{11}O_5N_2Cl$ :



1

	C %	H %	N %
Calculado :	50,26	3,57	9,02
Encontrado:	50,39	3,55	8,63

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

5

Producción de ácido 5-amino-6-bromo-3-metoxipirazin-2-carboxílico

10

a) A 140 ml de metanol se añaden 8,0 g de 5-amino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo, 2,26 de óxido magnésico y 5,1 g de paladio al 5 % en carbón y la mezcla se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica. Después de absorber la cantidad teórica (900 ml.) de hidrógeno, la materia insoluble se recupera por filtración y se extrae con 200 ml de una mezcla caliente de alcohol isopropílico y agua, a una relación en volumen de 1:1. El extracto se combina con el filtrado obtenido antes y la mezcla se concentra hasta 100 ml bajo presión reducida y se enfría con hielo, con lo que se forman unos cristales. Los cristales se recuperan por filtración para dar 5,0 g de placas cristalinas incoloras de 5-amino-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo, con un punto de fusión de 225-226°C (desc.).

15

20

Análisis elemental para  $C_7H_9N_3O_3$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	45,90	4,95	22,94
Encontrado:	45,76	4,97	22,94

25

30

b) A 20 ml de ácido acético se añaden 1,8 g de 5-amino-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y después se añaden gota a gota a la mezcla a 50°C, durante un periodo de 10 minutos, 10 ml de ácido acético conteniendo 0,56 ml de bromo. Después la mezcla se agita durante 10 minutos a 25-30°C y se enfría a 12°C, con lo que se forman unos cristales. Estos úl-





1 80°C. Después la mezcla se enfría a la temperatura ambiente  
y se acidula con ácido clorhídrico, con lo que se forman  
unos cristales. Estos últimos se recuperan por filtración,  
5 se lavan con agua y se secan para dar 5,5 g de ácido 6-clo-  
ro-3,5-dimetoxipirazin-2-carboxílico, con un punto de fusión  
de 195-196°C (recristalizado en una mezcla de alcohol isopro-  
pílico y agua).

Análisis elemental para  $C_7H_7N_2O_4Cl$ :

	C %	H %	N %
10 Calculado :	38,46	3,23	12,82
Encontrado:	38,04	3,04	12,39

EJEMPLO 16

15 En 400 ml de diclorometano se suspenden 43,5 g de áci-  
do 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico y des-  
pués se añaden a la suspensión 22,8 g de trietilamina para  
formar una solución. Después de enfriar la solución a tempe-  
raturas comprendidas entre -35°C y -40°C, se añaden a la mis-  
ma 21,4 g de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita du-  
rante 2 horas a temperaturas de -25°C a -30°C. Después se añ-  
20 den 26,5 g de 2-aminometil-1-etilpirrolidina y la mezcla se  
agita durante 2,5 horas a la temperatura ambiente. Después  
la mezcla de reacción se extrae sucesivamente con 300 ml de  
solución acuosa de ácido clorhídrico al 4 %, 170 ml de solu-  
ción acuosa de ácido clorhídrico al 1 % y después 120 ml de  
25 agua. Se combinan los extractos, se añaden 2,5 g de carbón  
activo seguido de filtración y se ajusta el pH del filtrado a  
12 con una solución acuosa de hidróxido sódico al 30 %, con  
lo que se forman cristales. Estos últimos se recuperan por  
filtración, se lavan con agua y una pequeña cantidad de ace-  
30 tona y se secan para dar 57,2 g de cristales crudos de N-(1-



1 etilpiridin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-  
carboxamida. Los cristales obtenidos recristalizando el pro-  
ducto en alcohol isopropílico presentan un punto de fusión  
de 167,2°C.

5 El espectro de absorción infrarrojo del producto  
coincide con el del producto obtenido en el Ejemplo 11.

En 10 ml de benceno se suspenden 1,7 g del producto  
y, después de añadir a la suspensión 1 g de yoduro de metilo,  
la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. El disolven-  
te se separa por destilación a presión reducida y el residuo  
obtenido se recristaliza en una mezcla de etanol y agua para  
dar 1,8 g de metoyoduro de N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-  
cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto  
de fusión de 204-205°C (desc.).

15 Análisis elemental para  $C_{16}H_{27}N_5O_2ClI$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	39,72	5,63	14,48
Encontrado:	39,64	5,65	14,34

EJEMPLO 17

20 A una mezcla de 1,5 g de bencilmercaptano, 0,58 g  
de hidruro sódico oleoso al 50 % y 5 ml de dimetilformamida  
se añaden 3,4 g de N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-  
etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida y la mezcla se agita  
25 durante 12 horas a la temperatura ambiente. Después la mezcla  
de reacción se dispersa en 100 ml de agua de hielo y se extrae  
tres veces con 20 ml cada vez de diclorometano. Se combinan  
los extractos, se secan sobre carbonato potásico anhidro y el  
disolvente se separa por destilación a presión reducida. El  
30 residuo obtenido se aplica a una columna cromatográfica de  
alúmina y se purifica empleando benceno al principio y después



1 cloroformo como eluyente para dar 530 mg de cristales de N-(1-  
 etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-benciltio-5-etilamino-3-metoxipi-  
 5 razin-2-carboxamida. Los cristales obtenidos por recristali-  
 zación del producto en una mezcla de benceno y n-hexano pre-  
 sentan un punto de fusión de 95-97°C.

Análisis elemental para  $C_{22}H_{31}N_5O_2S$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	61,51	7,27	16,30
Encontrado:	61,83	7,24	15,87

10

EJEMPLO 18

15

En 30 ml de metanol se disuelven 1,7 g de N-(1-etil-  
 pirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-  
 carboxamida y, después de añadir a la solución 300 mg de pala-  
 dio al 5 % en carbón, se realiza la hidrogenación a tempera-  
 20 tura y presión normales. Después de haberse absorbido la can-  
 tidad teórica de hidrógeno (120 ml), se separa por filtración  
 la materia insoluble y el disolvente se destila para separar-  
 lo del filtrado, a presión reducida. El residuo obtenido se  
 disuelve en 10 ml de agua y la solución se alcaliniza con una  
 25 solución acuosa de hidróxido sódico al 20 %, con lo que se for-  
 man unos cristales. Estos últimos se recuperan, se lavan con  
 agua y se recristalizan en acetona para dar 1,3 g de N-(1-  
 etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-car-  
 boxamida, con un punto de fusión de 139-140°C.

25

Análisis elemental para  $C_{15}H_{25}N_5O_2$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	58,61	8,20	22,78
Encontrado:	58,47	8,22	22,93

30

EJEMPLO 19

A 30 ml de tolueno se añaden 3,0 g de 6-cloro-5-etil-



1 amino-3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo y 3,0 g de 2-  
aminometil-1-metilpirrolidina y la mezcla se calienta a re-  
flujo durante 4 días. La mezcla de reacción se acidula con  
5 ácido clorhídrico a la temperatura ambiente y después se ex-  
trae dos veces con 30 ml de agua cada vez. De la capa tolué-  
nica se recuperan 0,9 g de 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipira-  
zin-2-carboxilato de metilo, utilizado como material de par-  
tida. Se combinan los extractos, se alcalinizan con amoniaco  
acuoso y se extraen tres veces con 30 ml cada vez de clorofo-  
10 mo. Se combinan y evaporan los extractos a sequedad. Añadien-  
do 50 ml de éter al residuo formado, se obtienen 1,0 g de  
cristales de N-(1-metilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etil-  
amino-3-metoxipirazin-2-carboxamida. Los cristales aciculares  
incolores obtenidos recristalizando el producto en una mezcla  
15 de benceno y n-hexano presentan un punto de fusión de 126-  
127°C.

Análisis elemental para  $C_{14}H_{22}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %
20 Calculado :	51,30	6,76	21,36
Encontrado:	51,45	6,87	21,01

Los siguientes derivados de pirazina de fórmula III  
se producen por el método siguiente:

Método A:

25 En 30 ml de diclorometano se suspenden 0,01 moles  
del derivado de ácido pirazincarboxílico de fórmula I y des-  
pués se añaden a la suspensión 0,011 moles de trietilamina  
para formar una solución. Después de enfriar la solución a  
temperaturas de -20° a -40°C, se añaden a la solución 0,01 mo-  
les de clorocarbonato de etilo y la mezcla se agita durante  
30 media hora. Después se añaden a la mezcla, a la misma tempe-



1 ratura, 0,01-0,013 moles del derivado amínico de fórmula II,  
seguido de agitación durante media hora y después la mezcla  
se agita durante 1-2 horas a la temperatura ambiente. La mez-  
cla de reacción se acidula con ácido clorhídrico 1N y después  
5 se extrae tres veces con 30 ml de agua cada vez. Se combinan  
los extractos y se neutralizan con una solución acuosa de hi-  
dróxido sódico 1N. En este caso, cuando se forman los crista-  
les, se recuperan por filtración, se lavan con agua, se se-  
can y se recrystalizan para dar el derivado puro deseado de  
10 pirazincaboxamida de fórmula III. Asimismo, cuando en este  
caso no se forman cristales, el extracto neutralizado se ex-  
trae tres veces con 30 ml cada vez de diclorometano. Se com-  
binan los extractos, se lavan con agua, se secan y se separa  
el disolvente por destilación a presión reducida. Purifican-  
15 do el residuo obtenido mediante una recrystalización o una  
cromatografía en columna de alúmina o de gel de sílice, se  
obtiene el derivado puro deseado de pirazincaboxamida de  
fórmula III.

EJEMPLO 20

20 Por el Método A antes descrito, se obtienen 2,45 g  
de N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-3-metoxi-5-metiltio-  
pirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 89-90°C (re-  
cristalizado en n-hexano) a partir de 2,34 g de ácido 6-clo-  
ro-3-metoxi-5-metiltiopirazin-2-carboxílico y 1,35 g de 2-am-  
25 nometil-1-etilpirrolidina.

Análisis elemental para  $C_{14}H_{21}N_4O_2SCl$ :

	C %	H %	N %	S %
Calculado :	48,76	6,14	16,25	9,30
Encontrado:	48,86	6,20	15,93	9,26

30



1

EJEMPLO 21

Por el Método A, se obtienen 1,4 g de N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-bencilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 145-146°C (recristalizado en una mezcla de alcohol isopropílico y n-hexano) a partir de 1,75 g de ácido 5-bencilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxílico y 0,8 g de 2-aminometil-1-etilpirrolidina.

5

Análisis elemental para  $C_{20}H_{26}N_5O_2Cl$ :

10

	C %	H %	N %
Calculado :	59,47	6,49	17,34
Encontrado:	59,15	6,52	17,11

EJEMPLO 22

Por el Método A, se obtienen 1,81 g de N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-alilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 164-165°C (recristalizado en una mezcla de alcohol isopropílico y n-hexano) a partir de 1,7 g de ácido 5-alilamino-6-cloro-3-metoxipirazin-2-carboxílico y 0,94 g de 2-aminometil-1-etilpirrolidina.

15

Análisis elemental para  $C_{16}H_{24}N_5O_2Cl$ :

20

	C %	H %	N %
Calculado :	54,31	6,84	19,79
Encontrado:	54,30	6,86	19,27

EJEMPLO 23

Por el Método A, se obtienen 1,0 g de N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-3-metoxi-5-(o-metoxifenoxi)pirazin-2-carboxamida, oleosa, incolora, a partir de 1,3 g de ácido 6-cloro-3-metoxi-5-(o-metoxifenoxi)pirazin-2-carboxílico y 0,57 g de 2-aminometil-1-etilpirrolidina.

25

30

Análisis elemental para  $C_{20}H_{25}N_4O_4Cl$ :



1		C %	H %	N %
	Calculado :	57,07	5,99	13,31
	Encontrado:	56,77	5,90	13,00

EJEMPLO 24

5                    Por el Método A, se obtienen 1,1 g de N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-5-amino-6-bromo-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 153-154°C (recristalizada en una mezcla de alcohol isopropílico y n-hexano) a partir de 0,95 g de ácido 5-amino-6-bromo-3-metoxipirazin-2-carboxílico y 0,52 g de 2-aminometil-1-etilpirrolidina.

Análisis elemental para  $C_{13}H_{20}N_5O_2Br$ :

		C %	H %	N %
	Calculado :	43,59	5,63	19,55
	Encontrado:	43,61	5,58	19,15

EJEMPLO 25

15                    Por el Método A, se obtienen 2,98 g de N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-3,5-dimetoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 100-101°C (recristalizada en n-hexano) a partir de 3,28 g de ácido 6-cloro-3,5-dimetoxipirazin-2-carboxílico y 2,03 g de 2-aminometil-1-etilpirrolidina.

Análisis elemental para  $C_{14}H_{21}N_4O_3Cl$ :

		C %	H %	N %
	Calculado :	51,14	6,44	17,04
	Encontrado:	51,20	6,48	16,86

EJEMPLO 26

25                    Por el Método A, se obtienen 1,0 g de (4-metil)piperazida de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico, con un punto de fusión de 127-128°C (recristalizado en una mezcla de benceno y n-hexano) a partir de 1,09 g

30



1975

1 de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico y 0,6 g de 1-metilpiperazina.

Análisis elemental para  $C_{13}H_{20}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %
5 Calculado :	49,76	6,42	22,32
Encontrado:	49,77	6,43	22,29

EJEMPLO 27

10 Por el Método A, se obtienen 0,8 g de N-(2-dietilaminoetil)-N-metil-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida oleosa a partir de 1,09 g de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico y 0,8 g de N,N-dietil-N'-metiletilendiamina.

Análisis elemental para  $C_{15}H_{26}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %
15 Calculado :	52,40	7,62	20,37
Encontrado:	52,56	7,68	20,14

EJEMPLO 28

20 Por el Método A, se obtienen 2,2 g de N-(3-dietilaminopropil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 92-94°C (recristalizada en una mezcla de benceno y n-hexano) a partir de 2,2 g de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico y 1,6 g de 3-dietilaminopropilamina.

Análisis elemental para  $C_{15}H_{26}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %
25 Calculado :	52,40	7,62	20,37
Encontrado:	52,66	7,61	20,22

EJEMPLO 29

30 Por el Método A, se obtienen 2,5 g de N-(2-piperidinoetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con



1 un punto de fusión de 137-139°C (recristalizada en una mezcla de benceno y n-hexano) a partir de 2,3 g de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico y 1,43 g de 2-piperidinoetilamina.

5

Análisis elemental para  $C_{15}H_{24}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	52,70	7,08	20,49
Encontrado:	52,76	6,98	19,83

EJEMPLO 30

10 Por el Método A, se obtienen 2,8 g de N-[2-(N-metil-N-fenilamino)etil]-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 138-140°C (recristalizada en una mezcla de benceno y n-hexano) a partir de 2,11 g de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico y

15 1,5 g de N-metil-N-feniletildiamina.

Análisis elemental para  $C_{17}H_{22}N_5O_2Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	56,12	6,09	19,25
Encontrado:	55,90	6,07	18,98

EJEMPLO 31

20 Por el Método A, se obtienen 1,6 g de N-(2-morfolinoetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 119-120°C (recristalizada en una mezcla de benceno y n-hexano) a partir de 1,43 g de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico y 0,88 g de 2-morfolinoetilamina.

25

Análisis elemental para  $C_{14}H_{22}N_5O_3Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	48,91	6,45	20,37
Encontrado:	48,79	6,40	20,30

30



1

EJEMPLO 32

Por el Método A, se obtienen 1,3 g de N-(1-ciclohexilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 164-165°C (recristalizada en tolueno) a partir de 2,3 g de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico y 1,8 g de 2-aminometil-1-ciclohexilpirrolidina.

5

Análisis elemental para  $C_{19}H_{30}N_5O_2Cl$ :

10

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	57,64	7,64	17,69	8,95
Encontrado:	57,84	7,80	17,50	8,83

EJEMPLO 33

Por el Método A, se obtienen 2,2 g de N-(1-ciclohexilpirrolidin-3-il)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 171-173°C (recristalizada en tolueno) a partir de 2,3 g de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico y 1,7 g de 3-amino-1-ciclohexilpirrolidina.

15

Análisis elemental para  $C_{18}H_{28}N_5O_2Cl$ :

20

	C %	H %	N %	Cl %
Calculado :	56,61	7,39	18,34	9,26
Encontrado:	56,55	7,44	18,25	9,21

EJEMPLO 34

Por el Método A, se obtienen 2,9 g de (3-dimetilamino)piperidida del ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico, con un punto de fusión de 78-83°C (recristalizado en una mezcla de benceno y n-hexano) a partir de 2,55 g de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico y 1,55 g de 3-dimetilaminopiperidina.

25

30

Análisis elemental para  $C_{15}H_{24}N_5O_2Cl$ :



1		C %	H %	N %
	Calculado :	52,70	7,08	20,49
	Encontrado:	52,35	7,13	20,09

EJEMPLO 35

5 Por el Método A, se obtienen 3 g de N-[2-(N-bencil-N-metilamino)etil]-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 119-120°C (recristalizada en una mezcla de benceno y n-hexano) a partir de 2,3 g de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico y 1,8 g de N-bencil-N-metiletildiamina.

10

Análisis elemental para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl:

		C %	H %	N %
	Calculado :	57,21	6,40	18,53
	Encontrado:	57,01	6,45	18,46

15

EJEMPLO 36

En 20 ml de metanol se disuelven 1,9 g de N-[2-(N-bencil-N-metilamino)etil]-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida y, después de añadir 300 mg de paladio al 5 % en carbón, se realiza la hidrogenación a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica. Después de absorber dos equivalentes de hidrógeno, se separa por filtración la materia insoluble y el filtrado se destila a presión reducida para separar el disolvente. El residuo obtenido se recristaliza en una mezcla de éter y etanol para dar 1,2 g de hidrocloreuro de N-[2-(metilamino)etil]-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fusión de 80°C.

20

25

Análisis elemental para C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl.3/2H<sub>2</sub>O:

		C %	H %	N %
	Calculado :	41,84	7,02	22,18
	Encontrado:	41,83	6,51	21,37

30



EJEMPLO 37

1 Después de enfriar 54 ml de una solución piridíni-  
ca que contiene 2,7 g de 2-aminometil-1-etilpirrolidina a  
-20°C, se añaden gota a gota a la solución 7 ml de una solu-  
5 ción piridínica conteniendo 0,7 g de tricloruro de fósforo y  
la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una ho-  
ra. Después se añaden a la mezcla 2,32 g de ácido 6-cloro-5-  
etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxílico y la mezcla resultan-  
te se calienta a 80°C durante 4 horas. Una vez terminada la  
10 reacción, la piridina se separa de la mezcla de reacción por  
destilación a presión reducida y el residuo oleoso obtenido  
se disuelve en 50 ml de agua. Se añade a la solución carbón  
activo y después se filtra la mezcla. Después el filtrado se  
alcaliniza con 1,29 g de bicarbonato sódico, se concentra la  
15 solución hasta unos 20 ml, se ajusta a 12 el pH del concentra-  
do por adición de una solución acuosa de hidróxido sódico al  
20 % y después el concentrado se enfría con agua de hielo.  
Los cristales formados se recuperan por filtración para dar  
2,46 g de cristales crudos de N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-  
20 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un  
punto de fusión de 155-160°C. El filtrado se extrae dos ve-  
ces con 20 ml cada vez de diclorometano. Se combinan los ex-  
tractos, se secan sobre carbonato potásico anhidro, se sepa-  
ra el disolvente por destilación a presión reducida y los  
25 cristales formados se recuperan por filtración para dar 0,12  
g de cristales crudos de N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-clo-  
ro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida. Los cristales  
obtenidos, recristalizados en alcohol isopropílico, presen-  
tan un punto de fusión de 167,2°C. El espectro de absorción  
30 infrarrojo y el espectro de resonancia magnética nuclear del



1 producto son idénticos a los del producto obtenido en el Ejem-  
plo 11.

EJEMPLO 38

5 De la misma forma que en el Ejemplo 37, se obtienen  
2,92 g de cristales crudos de N-(2-dietilaminoetil)-6-cloro-5-  
etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida, con un punto de fu-  
sión de 130-131°C, a partir de 2,44 g de N,N-dietiletilendiami-  
na y 2,32 g de ácido 6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-  
10 carboxílico. Los cristales obtenidos recristalizando el pro-  
ducto en una mezcla de benceno y n-hexano presentan un punto  
de fusión de 142°C. El espectro de absorción infrarrojo y el  
espectro de resonancia magnética nuclear del producto son  
idénticos a los del producto obtenido en el Ejemplo 6.

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

15 Producción de 3-metoxi-5,6-dimetilpirazin-2-carboxilato de  
metilo

a) En 40 ml de metanol se suspenden 3,8 g de ácido  
3-hidroxi-5,6-dimetilpirazin-2-carboxílico y se introduce  
20 en la suspensión durante 2 horas, bajo reflujo, cloruro de  
hidrógeno gaseoso. La mezcla de reacción se concentra a 20 ml  
bajo presión reducida y se enfría con hielo, con lo que se  
forman unos cristales. Los cristales se recuperan por filtra-  
ción y se secan para dar 3,0 g de 3-hidroxi-5,6-dimetilpira-  
25 zin-2-carboxilato de metilo. Los cristales aciculares incolo-  
ros obtenidos por recristalización del producto en metanol  
presentan un punto de fusión de 156-157°C.

Análisis elemental para  $C_8H_{10}N_2O_2$ :

	C %	H %	N %
30 Calculado :	52,74	5,53	15,38
Encontrado:	52,70	5,47	15,30



1                    b) A 8 ml de oxiclورو de fósforo conteniendo una  
gota de ácido sulfúrico concentrado se añaden 2,4 g de 3-hi-  
droxi-5,6-dimetilpirazin-2-carboxilato de metilo y la mezcla  
se calienta a reflujo durante 7 horas. El exceso de oxiclo-  
5                    ruro de fósforo se separa de la mezcla de reacción por des-  
tilación a presión reducida, el residuo obtenido se dispersa  
en 20 ml de agua de hielo y la mezcla se extrae tres veces  
con 20 ml cada vez de acetato de etilo. Se combinan los ex-  
tractos, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y después  
10                   el disolvente se separa por destilación para dar 1,9 g de  
3-cloro-5,6-dimetilpirazin-2-carboxilato de metilo. Los cris-  
tales aciculares incoloros obtenidos por recristalización en  
n-hexano presentan un punto de fusión de 50-51°C.

15                    Análisis elemental para  $C_8H_9N_2O_2Cl$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	47,89	4,52	13,96
Encontrado:	47,55	4,50	13,71

20                    c) A 20 ml. de una solución de 0,1 g de sodio metáli-  
co en metanol se añaden 0,3 g de 3-cloro-5,6-dimetilpirazin-  
2-carboxilato de metilo y la mezcla se calienta a reflujo  
durante una hora. El metanol se separa por destilación de la  
mezcla de reacción y el residuo obtenido se añade a 2 ml de  
agua y la mezcla se extrae tres veces con 20 ml cada vez de  
25                    diclorometano. Se combinan los extractos, se secan sobre sul-  
fato magnésico anhidro y después se separa por destilación  
el diclorometano para dar 0,2 g de 3-metoxi-5,6-dimetilpira-  
zin-2-carboxilato de metilo. Los prismas amarillos obtenidos  
por recristalización en n-hexano presentan un punto de fu-  
sión de 80-81°C.

30                    Análisis elemental para  $C_9H_{12}N_2O_3$ :



1

	C %	H %	N %
Calculado :	55,09	6,16	14,28
Encontrado:	54,83	6,16	14,19

EJEMPLO 39

5

A 20 ml de metanol se añaden 1,0 g de 3-metoxi-5,6-dimetilpirazin-2-carboxilato de metilo y 1,5 g de 2-aminometil-1-etilpirrolidina y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 horas. El metanol se separa de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se agrega a una mezcla de 20 ml de agua y 20 ml de diclorometano y se mezcla bien. La capa orgánica separada se acidula con ácido clorhídrico acuoso y se extrae tres veces con 20 ml de agua cada vez. Se combinan los extractos acuosos, se alcalinizan con una solución acuosa de hidróxido sódico 2N y se extraen tres veces con 20 ml cada vez de diclorometano. Los extractos diclorometánicos se combinan, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y después se separa el disolvente por destilación. El residuo obtenido se aplica a una columna cromatográfica de gel de sílice y después se desarrolla utilizando una mezcla 1:1 en volumen de cloroformo y metanol como solución eluyente, con lo que se obtienen 0,8 g de N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-3-metoxi-5,6-dimetilpirazin-2-carboxamida oleosa de color amarillo pálido.

10

15

20

25

Análisis elemental para  $C_{15}H_{24}N_4O_2$ :

	C %	H %	N %
Calculado :	61,62	8,27	19,16
Encontrado:	61,28	8,20	19,00

EJEMPLO 40 (Tabletas)

30

N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida 50 g



1	Celulosa microcristalina	300 g
	Lactosa	200 g
	Fosfato cálcico hidrógeno	200 g
	Almidón de maíz	100 g
5	Estearato magnésico	50 g

La mezcla anterior se moldea en un troquel con una curvatura de 6,5 mm de diámetro para hacer 10.000 tabletas. Si es necesario, pueden ser recubiertas con azúcar por un método normal.

10 EJEMPLO 41 (Inyección)

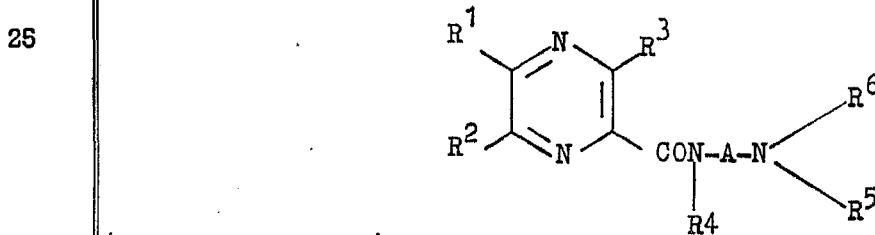
	N-(1-etilpirrolidin-2-ilmetil)-6-cloro-5-etilamino-3-metoxipirazin-2-carboxamida	10 mg
	Acido clorhídrico, cantidad suficiente para un pH de	3,3
	Cloruro sódico	17 mg
15	En ampollas de 2 ml.	

La mezcla anterior se disuelve en agua destilada para inyección y se introduce en una ampolla, se cierra herméticamente y se esteriliza.

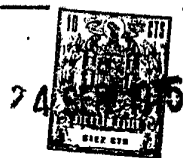
20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

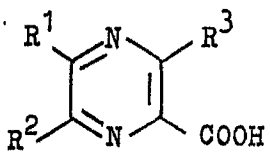
1. Un procedimiento de producción de un derivado de pirazina representado por la fórmula:



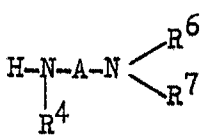
30 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un átomo de ha-



1 lógeno, un grupo hidroxí, un grupo alcoxi inferior, un grupo  
 5 fenil-alcoxi(inferior), un grupo fenoxi, un grupo mercapto,  
 un grupo alquil(inferior)tió, un grupo fenil-alquil(inferior)-  
 10 tió, un grupo feniltió, un grupo amino, un grupo amino susti-  
 tuído, un grupo alquilo inferior, un grupo carbamilo o un gru-  
 po sulfamóilo; R<sup>3</sup> representa un grupo alcoxi inferior; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>  
 y R<sup>6</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada  
 uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior,  
 un grupo cicloalquilo, un grupo fenil-alquilo(inferior) o un  
 grupo fenilo; y A representa un grupo alquilenio inferior; pu-  
 diendo formar los radicales R<sup>4</sup> y A, R<sup>5</sup> y A, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>,  
 15 junto con el átomo de nitrógeno, un anillo heterocíclico ni-  
 trogenado de 5 o 6 miembros que además puede contener un hete-  
 roátomo y sus sales no tóxicas y farmacológicamente aceptables,  
 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un ácido pira-  
 zincarboxílico representado por la fórmula



20 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado dado en la fórmula  
 anterior, o un derivado reactivo del mismo, con un derivado  
 amínico representado por la fórmula



25 donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y A tienen el significado dado anteriormente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
 R<sup>1</sup> es un grupo etilamino, R<sup>2</sup> es un átomo de cloro, R<sup>3</sup> es un  
 grupo metoxi, R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, A y R<sup>5</sup> forman,  
 30 junto con el átomo de nitrógeno, un grupo pirrolidin-2-ilme-



1  
  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
15  
  
  
  
20  
  
  
  
25  
  
  
30

tilo y R<sup>6</sup> es un grupo etilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es un grupo amino, R<sup>2</sup> es un átomo de cloro, R<sup>3</sup> es un grupo metoxi, R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, A y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno, un grupo pirrolidin-2-ilmetilo y R<sup>6</sup> es un grupo etilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es un grupo amino, R<sup>2</sup> es un átomo de cloro, R<sup>3</sup> es un grupo metoxi, R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son un grupo etilo y A es un grupo etileno.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es un grupo amino, R<sup>2</sup> es un átomo de cloro, R<sup>3</sup> es un grupo metoxi, R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, A y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno, un grupo piperidin-3-ilc y R<sup>6</sup> es un grupo etilo.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE UN DERIVADO DE PIRAZINA.

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

Madrid, 30 diciembre 1.974

BERNARDO UNGRIA  
P.P.