

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

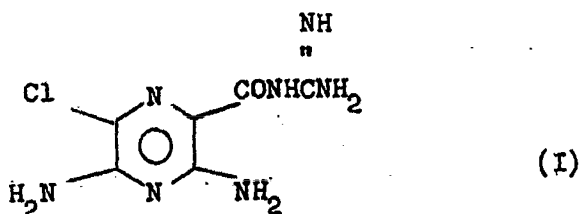
(10) ES	(11) 445402	(12) A1
(21)	FECHA DE PRESENTACION	
(22)	21 FEB. 1976	

PATENTE DE INVENCION

(13) DIFERENCIAS (14) PRIMERO 750485	(15) FECHA 21 de febrero de 1.975	(16) PAIS Finlandia
(17) FECHA DE PUBLICIDAD	(18) CLASIFICACION INTERNACIONAL G07D/A61K	(19) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(20) TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar éster bencílico de ácido 3,5-di-amino-6-cloropirazina-2-carboxílico.		
(21) SOLICITANTE (S) HUHTAMAKI Oy, entidad finlandesa.		
(22) DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leiraksen-Lääkeainetehdas, 20100 Turku 10, Finlandia.		
(23) INVENTOR (ES) Jarkko Ruohonen.		
(24) AGENCIA		
(25) ABOGADO		
(26) ABOGADO		
(27) ABOGADO		
(28) ABOGADO		
(29) ABOGADO		
(30) ABOGADO		
(31) ABOGADO		
(32) ABOGADO		
(33) ABOGADO		
(34) ABOGADO		
(35) ABOGADO		
(36) ABOGADO		
(37) ABOGADO		
(38) ABOGADO		
(39) ABOGADO		
(40) ABOGADO		
(41) ABOGADO		
(42) ABOGADO		
(43) ABOGADO		
(44) ABOGADO		
(45) ABOGADO		
(46) ABOGADO		
(47) ABOGADO		
(48) ABOGADO		
(49) ABOGADO		
(50) ABOGADO		
(51) ABOGADO		
(52) ABOGADO		
(53) ABOGADO		
(54) ABOGADO		
(55) ABOGADO		
(56) ABOGADO		
(57) ABOGADO		
(58) ABOGADO		
(59) ABOGADO		
(60) ABOGADO		
(61) ABOGADO		
(62) ABOGADO		
(63) ABOGADO		
(64) ABOGADO		
(65) ABOGADO		
(66) ABOGADO		
(67) ABOGADO		
(68) ABOGADO		
(69) ABOGADO		
(70) ABOGADO		
(71) ABOGADO		
(72) ABOGADO		
(73) ABOGADO		
(74) ABOGADO		
(75) ABOGADO		
(76) ABOGADO		
(77) ABOGADO		
(78) ABOGADO		
(79) ABOGADO		
(80) ABOGADO		
(81) ABOGADO		
(82) ABOGADO		
(83) ABOGADO		
(84) ABOGADO		
(85) ABOGADO		
(86) ABOGADO		
(87) ABOGADO		
(88) ABOGADO		
(89) ABOGADO		
(90) ABOGADO		
(91) ABOGADO		
(92) ABOGADO		
(93) ABOGADO		
(94) ABOGADO		
(95) ABOGADO		
(96) ABOGADO		
(97) ABOGADO		
(98) ABOGADO		
(99) ABOGADO		
(100) ABOGADO		
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET.		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar un nuevo compuesto orgánico que constituye un valioso intermediario para la preparación de 3,5-diamino-6-cloropirazinoil guanidina y sus sales de adición de ácido.

Dicha 3,5-diamino-6-cloropirazinoil guanidina de fórmula:



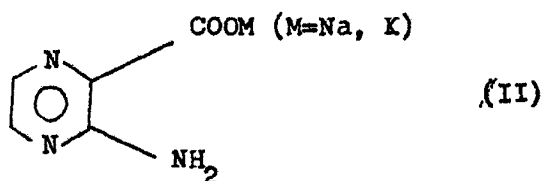
es conocida por sus propiedades farmacológicas. Se utiliza ampliamente como diurético.

El método más conocido y más ampliamente empleado para la preparación de este compuesto (I) se ha descrito, por ejemplo, en las patentes finlandesas números 44.400 y 47.120. En estas publicaciones, la preparación de dicho producto se efectúa utilizando el éster metílico de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico, cuyo éster metílico se hace reaccionar con guanidina en disolventes adecuados, tales como alcoholes. Cuando se utiliza este y otros ésteres de alquilo inferior, existe el inconveniente de que la reacción no se termina totalmente, sino que pueden detectarse en el producto cantidades de material de partida, por medio de cromatografía de capa delgada, y si, por otro lado, se utilizan condiciones de reacción más fuertes, se obtendrán productos secundarios fuertemente desnaturalizados, con lo cual se presentarían considerables pérdidas de cristalización en la etapa de purificación del producto final. Por medio de la cromatografía de capa delgada, se puede observar incluso

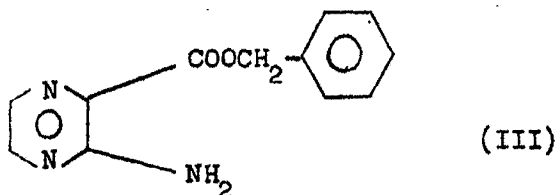
material de partida en el producto final purificado.

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que cuando se utiliza el éster bencílico de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico como material de partida, la reacción con guanidina se completará y podrá efectuarse en condiciones de reacción suaves, no observándose subproductos, con lo cual se evitan las pérdidas de cristalización y se obtiene un producto final muy puro.

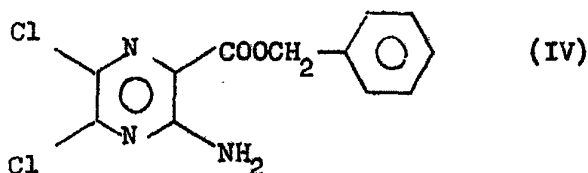
En consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del éster bencílico de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico, que comprende hacer reaccionar una sal sódica o potásica de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico de fórmula:



con halogenuro de bencilo, con lo cual se obtiene el éster bencílico de ácido 3-aminopirazina-2-carboxílico de fórmula:

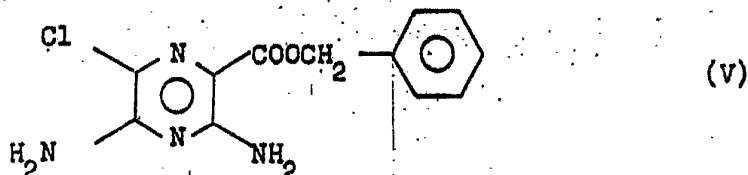


cuyo éster bencílico (III) se clora a continuación al correspondiente derivado dicloro, es decir al éster bencílico de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico de fórmula:



cambiándose a continuación el cloro de la posición 5 del éster dicloro (IV) a un grupo amino, mediante amoniaco, con lo cual se obtiene el éster bencílico de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico de fórmula:

5



cuyo producto final constituye un valioso intermediario para preparar el producto (I) farmacológicamente valioso, mediante reacción con guanidina.

10

En la forma anteriormente descrita, la 3,5-diamino-6-cloropirazinoil guanidina se obtiene como un producto muy puro.

15

20

25

El presente procedimiento resulta también económico ya que no se presentan productos secundarios, cuya eliminación causaría considerables pérdidas de producto. La sal sódica o potásica de ácido 3-aminopirazina-2-carboxílico, requerida como material de partida, se obtiene fácilmente en la hidrólisis alcalina de la sal amónica de 2,4-dihidroxi-pteridina. Haciendo reaccionar esta sal sódica (II) con un halogenuro de bencilo, en triamida de ácido hexametilfosfórico (HMPA) o en N-metil-2-pirrolidona (NMP), se obtiene muy fácilmente el correspondiente éster bencílico. La reacción a temperatura ambiente se puede estimular utilizando halogenuro de bencilo en exceso. A temperatura elevada, la reacción finalizará en unas cuantas horas incluso cuando se utiliza una cantidad equivalente. La nueva característica de esta esterificación es que como disolvente adecuado se puede utilizar NMP. Existen algunas nuevas publicaciones que tratan del empleo de HMPA y, según lo descrito, la esterificación solamente sería posible utilizando sales de plata de los ácidos.

La cloración del éster bencílico de ácido 3-aminopirazina-2-carboxílico, se efectúa mediante cloruro de sulfurilo en un disolvente inerte, tal como benceno o tolueno. Como disolvente, se puede emplear también cloruro de sulfurilo en exceso. Alternativamente, la reacción se puede efectuar mediante gas cloro en tetracloruro de carbono. En este caso, debe controlarse el avance de la reacción, por ejemplo mediante cromatografía de capa delgada, para que el cloro en exceso lleve a cabo la cloración del grupo bencilo.

El éster bencílico (V) de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico, se obtiene a partir del éster bencílico (IV) de ácido 3-amino-5,6-dicloropirazina-2-carboxílico, disolviendo el compuesto dicloro en N,N-dimetilformamida, triamida de ácido hexametilfosfórico, N-metil-2-pirrolidona o en los correspondientes disolventes apróticos polares, y alimentando amoniaco a la solución a una temperatura comprendida entre la ambiente y la temperatura del baño de vapor de agua.

El éster bencílico de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico reacciona con guanidina de un modo muy rápido completo, para dar el correspondiente derivado de guanidina (I) en un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol, a una temperatura comprendida entre la ambiente y el punto de ebullición del disolvente. El exceso de guanidina no tiene ningún significado observable.

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

Ester bencílico de ácido 3-aminopirazina-2-carboxílico

Se enlodan 5 g de la sal sódica de ácido

3-aminopirazina-2-carboxílico en 30 ml de triamida de ácido hexametilfosfórico (o N-metil-2-pirrolidona) y se añaden 4 ml de bromuro de bencilo (o una cantidad equivalente de otros halogenuros). Se mezcla a 100°C durante 2 horas aproximadamente, tras lo cual la mezcla de reacción se vierte en agua, se separa el aceite formado y se disuelve en cloroformo. La solución clorofórmica se lava con agua, se evapora el cloroformo y el residuo de evaporación se enloda en hexano y se filtra. El precipitado obtenido se seca. El rendimiento es de 5 g (70 % teóricamente). Punto de fusión del producto: 137-139°C aproximadamente.

EJEMPLO 2

Ester bencílico de ácido 3-amino-5,6-dicloropirazina-2-carboxílico

Se enlodan 5 g del éster bencílico de ácido 3-aminopirazina-2-carboxílico en 25 ml de benceno y se añaden 6 ml de cloruro de sulfurilo en pequeñas porciones. Después de la adición, se mezcla a 50-60°C durante 2 horas aproximadamente. Se evapora hasta sequedad y el residuo se enloda en metanol frío, se filtra y se seca el precipitado. El rendimiento es de 5,2 g (80 % teóricamente). Punto de fusión del producto: 173-175°C aproximadamente.

Alternativamente, la cloración se puede efectuar con gas cloro, con lo cual se enlodan 5 g del éster bencílico de ácido 3-aminopirazina-2-carboxílico en 30 ml de tetracloruro de carbono.

Se alimenta gas cloro, a 0°C, hasta haberse agotado la cantidad teórica. Después de la evaporación, el residuo se enloda en metanol frío, se filtra y se seca para dar un rendimiento de 5 g (77 % teóricamente). Punto de fusión del

producto: 173-175°C aproximadamente.

EJEMPLO 3

Ester bencílico de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico

5 Se disuelven 5 g del éster bencílico de ácido 3-amino-5,6-dicloropirazina-2-carboxílico en 30 ml de DMF. Se alimenta amoníaco a la solución a unos 60°C durante media hora. La solución se vierte en agua, con lo cual el producto se separa como un aceite. El aceite se disuelve en cloroformo.
10 La solución clorofórmica se lava con agua y se seca con sulfato sódico. El producto se precipita de la solución clorofórmica añadiendo hexano. Se filtra y se seca. El rendimiento es de 4,2 g (90 % teóricamente). Punto de fusión del producto: 190°C aproximadamente.

15

EJEMPLO 4

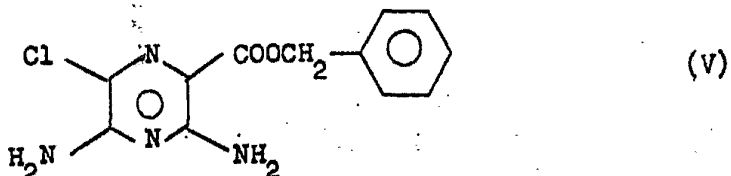
3,5-diamino-6-cloropirazinoilguanidina

Se disuelven 0,8 g de sodio en 60 ml de etanol. Se añaden 3,6 g de hidrócloruro de guanidina. Se mezcla durante 15 minutos aproximadamente. El cloruro sódico precipitado se filtra. A la solución de guanidina se añaden 5 g
20 del éster bencílico de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico. La temperatura se eleva a unos 70°C y la solución se enfría inmediatamente después. El producto se filtra y se seca. El rendimiento es de 3,9 g (95 % teóricamente). Punto de fusión del producto: 240°C aproximadamente.
25

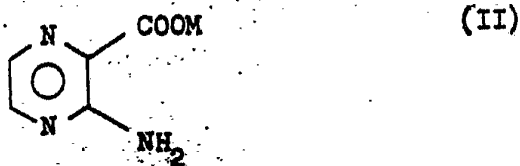
30 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

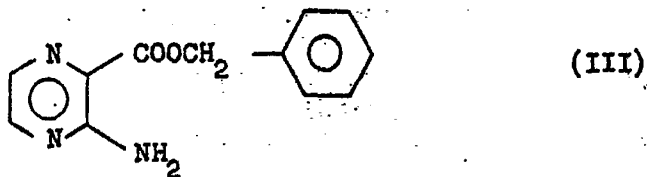
1.- Procedimiento para preparar éster bencílico de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico, de fórmula:



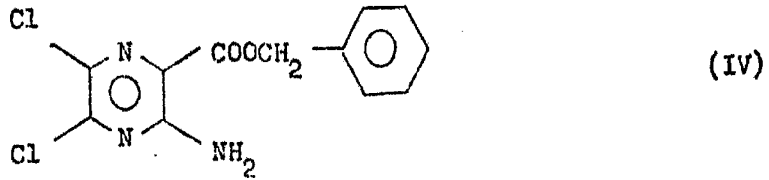
caracterizado porque comprende las etapas de hacer reaccionar una sal de metal alcalino de ácido 3-aminopirazina-2-carboxílico de fórmula:



10 en la que M es sodio o potasio, en un disolvente adecuado, tal como triamida de ácido hexametilfosfórico o N-metil-2-pirolidona, con un halogenuro de bencilo, para dar el éster bencílico de ácido 3-aminopirazina-2-carboxílico de fórmula:



15 clorar el compuesto de fórmula (III) resultante con cloruro de sulfurilo en benceno o tolueno, o con gas cloro en tetracloruro de carbono, para dar el éster bencílico de ácido 3-amino-5,6-dicloropirazina-2-carboxílico de fórmula:



y aminor el compuesto de fórmula (IV) resultante con amoníaco en N,N-dimetilformamida.

5 2.- Procedimiento para preparar éster bencílico de ácido 3,5-diamino-6-cloropirazina-2-carboxílico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

30 MAR. 1976

Madrid,

HUHTAMAKI Oy,

10

L. JIMÉNEZ GARCÍA Y BARRAL
Firmado en L. G. de 1976