



19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	454.160	
	24	FECHA DE PRESENTACION	
		10-12-75	

PATENTE DE INVENCION

FE. 9.1.78

50 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
640.803	15-12-75	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PIRAZINCARBOXAMIDAS.

71 SOLICITANTE (S)

MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

Edward J. Cragoe, Jr.; Otto W. Woltersdorf, Jr.; y Charles N. Habecker, los cuales ceden sus derechos a la compañía solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

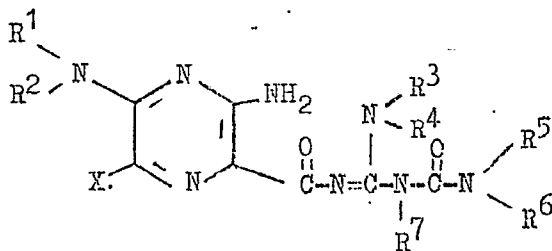
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

RESUMEN DE LA INVENCION

1 Esta invención se refiere a nuevas pirazincarboxamidas
 y a procedimientos para su preparación. Las pirazincarboxa-
 midas son excelentes agentes eukalémicos que poseen propieda-
 5 des diuréticas y natriuréticas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

10 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de pira-
 zincarboxamida y a procedimientos para su preparación. Las
 nuevas pirazincarboxamidas de esta invención son descritas
 mediante la fórmula I:



Fórmula I

15 donde

R¹ es hidrógeno,

20 alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono como ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

25 alquénilo inferior de 2 a 3 átomos de carbono como alilo;

R² es hidrógeno,

alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, isopropilo y n-pentilo;

30 R¹ y R² pueden estar unidos para formar con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un anillo heterocí-

1

clico de 3 a 6 átomos de carbono y también pueden estar unidos para formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, conteniendo dicho anillo heterocíclico un átomo de nitrógeno

5

adicional además del átomo de nitrógeno al que están enlazados R^1 y R^2 para formar un anillo de piperazina;

R^3 es hidrógeno;

alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, isopropilo, butilo y pentilo,

10

cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono en el núcleo, como ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

R^4 es hidrógeno,

alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, isopropilo, butilo y n-pentilo y

15

cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono en el núcleo como ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

R^3 y R^4 pueden estar unidos para formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, conteniendo dicho anillo de 4 a 6 átomos de carbono;

20

R^5 es hidrógeno

alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, como metilo, etilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo y pentilo,

25

cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono en el núcleo como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo,

arilo, especialmente fenilo y arilo sustituido,

30

especialmente fenilo sustituido, donde el sustituido

1

yente es alquilo inferior C_1-C_5 o halógeno, aralquilo como bencilo o fenetilo, haloalquilo inferior (C_{1-5}) como 2,2,2-trifluor-etilamino,

5

alquil(inferior)amino o dialquil(inferior)amino como dimetilamino,

alquenilo inferior como alilo,

alquinilo inferior como propargilo,

heterociclo como 2,3 ó 4-piridilo,

10

heterocicloalquilo inferior como furfurilo,

alcoxi(inferior)carbonilalquilo(inferior) como etoxycarbonilmetilo,

carboxialquilo inferior como carboximetilo,

alcoxi inferior como metoxi,

15

hidroxialquilo inferior como hidroxietilo,

donde el radical alquilo en los grupos anteriores para R^5 donde aparece contiene de 1 a 5 átomos de carbono;

R^6 es hidrógeno;

20

alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, isopropilo, butilo y pentilo,

cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono en el núcleo como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo;

25

R^5 y R^6 pueden estar unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 átomos de carbono con el átomo de nitrógeno al que están enlazados;

30

R^5 y R^6 también pueden estar unidos para formar un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, conteniendo dicho anillo heterocíclico

1 átomos adicionales de oxígeno o de nitrógeno además
del átomo de nitrógeno al que están enlazados R⁵ y R⁶,
para formar un anillo de piperidina o de morfolina;
R⁷ es hidrógeno,

5 alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono como me-
tilo, etilo, isopropilo, butilo o n-pentilo;
R³ y R⁷ pueden estar unidos para formar un puente alqui-
lónico de 2 a 3 átomos de carbono, formando así una
cadena con un puente carbonado,

10 X es halógeno como cloro, bromo, fluor o yodo,
y sus sales de adición de ácidos, no tóxicas y farmacéutica-
mente aceptables.

15 Los compuestos preferidos de esta invención, en otras
palabras, los que poseen mayor actividad diurética y salurética
al mismo tiempo que mantienen inalterados los niveles
de potasio en sangre, son los compuestos de fórmula I donde:

R¹ es hidrógeno,
R² es hidrógeno, o alquilo inferior de 1 a 3 átomos de car-
bono pero especialmente isopropilo,

20 R³ es hidrógeno,
R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbo-
no pero especialmente metilo,

R⁵ es hidrógeno,
R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 3 átomos de car-
bono pero especialmente isopropilo o etilo,

25 R⁷ es hidrógeno,
X es cloro,
y sus sales de adición de ácidos, no tóxicas y farmacéuti-
camente aceptables.

30 Los siguientes son compuestos específicamente preferi-

1

dos de esta invención:

3,5-diamino-6-cloro-N- {[(isopropilaminocarbonil) amino] aminometilen} -2-pirazincarboxamida

5

monohidrato de hidrocioruro de 3,5-diamino-6-cloro-N- {[(etilaminocarbonil) amino] aminometilen} -2-pirazincarboxamida

3,5-diamino-6-cloro-N- {[(etilaminocarbonil) amino] (metilamino) metilen} -2-pirazincarboxamida

3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N- {[(etilaminocarbonil) amino] (metilamino) metilen} -2-pirazincarboxamida

10

monohidrato de hidrocioruro de 3,5-diamino-N- {[(aminocarbonil) amino] (metilamino) metilen} -6-cloro-2-pirazincarboxamida

monohidrato de dihidrocioruro de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N- {[(aminocarbonil) amino] aminometilen} -2-pirazincarboxamida

15

hemihidrato de hidrocioruro de 3,5-diamino-N- {[(aminocarbonil) amino] aminometilen} -6-cloro-2-pirazincarboxamida

3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N- {[(etilaminocarbonil) amino] aminometilen} -2-pirazincarboxamida.

20

Los compuestos de esta invención descritos por la fórmula I y los compuestos preferidos antes indicados son útiles porque poseen propiedades diuréticas y nutriuréticas.

Además, son útiles saluréticos eukalémicos, en otras palabras, los compuestos de esta invención no producen ni pérdida

25

ni retención anormal de iones potasio. En contraposición, los compuestos de pirazinoilguanidina de la patente estadounidense 3.313.813 producen una reducción de la excreción

de iones potasio. Sin embargo, otros diuréticos muy conocidos como la furosemida, clortadilona y acetazolamida producen

30

un aumento de la excreción de potasio que con frecuencia

1 da lugar a una debilidad muscular. Los compuestos de esta in-
vención combinan en un solo agente las ventajas de una com-
binación de las pirazinoilguanidinas diuréticas conocidas de
5 la patente estadounidense 3.313.813 que disminuyen el potasio con los diuréticos conocidos que producen una pérdida de potasio. Así, los compuestos de esta invención mantienen la excreción de potasio a niveles aproximadamente normales mientras que producen una mayor eliminación renal de los iones sodio y del agua, que es la característica deseable del diurético.

10 También están comprendidos dentro de los compuestos y compuestos preferidos de fórmula I las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estas sales pueden prepararse por reacción de la base libre con un
15 ácido farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico o ácido isetiónico. Como ya se ha dicho, estas sales se consideran incluidas en la invención.

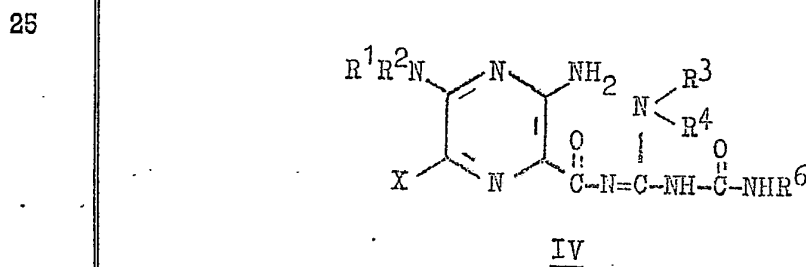
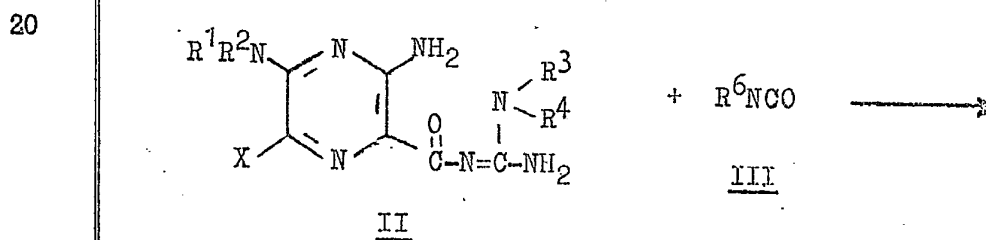
20 Los productos de esta invención pueden ser administrados a los pacientes (humanos y animales) en forma de píldoras, tabletas, cápsulas, elixires, preparados inyectables y similares. Pueden ser administrados por vía oral o parenteral o por cualquier otro método factible como los conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por vía intravenosa o en forma de supositorios y similares.

25 El tipo de formulación a administrar puede estar constituido por uno o más de los compuestos de esta invención como único ingrediente activo esencial de la formulación farmacéutica. Las formulaciones son simplemente combinaciones
30 del ingrediente activo mencionado con vehículos farmacéuti-

1 camente inertes y similares. Varias formulaciones farmacéu-
cas se preparan en la forma indicada en los Ejemplos 35 a 37.

5 Los compuestos de esta invención son ventajosamente ad-
ministrados a una dosis comprendida aproximadamente entre
5 mg y 1 g al día o una dosis algo mayor o menor, a discre-
ción del médico, preferiblemente en cantidades subdivididas
siguiendo un régimen de 2 a 4 veces al día y todavía mejor
a una dosis comprendida entre 10 y 500 mg al día. Los exper-
tos en la técnica observarán que las dosis para cualquier pa-
10 ciente particular (animal o humano) dependen de la gravedad
de la enfermedad tratada, del peso del paciente y de cual-
quier otra condición que el médico u otra persona experimen-
tada deba tener en cuenta.

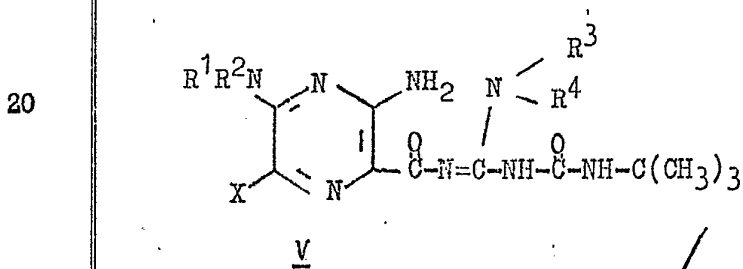
15 Los compuestos descritos en esta invención en la fór-
mula I y los compuestos preferidos pueden obtenerse por uno
o más de cinco procedimientos descritos a continuación. El
primer procedimiento puede ser descrito mediante la siguiente
ecuación:



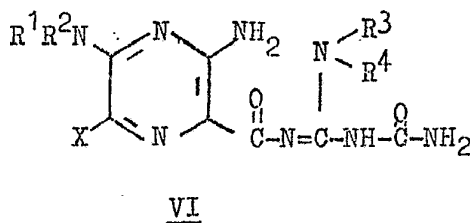
30

1 que implica una reacción de una pirazinoilguanidina con un
isocianato sustituido para producir el producto deseado. La
reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente inerte,
preferiblemente un disolvente como dimetilformamida o
5 dimetilsulfóxido, a una temperatura comprendida aproximadamente
entre la ambiente y la de reflujo del disolvente particular
empleado. El tiempo de reacción es habitualmente de
1 a 48 horas y las sustancias reaccionantes se dan en relaciones
molares. Ninguna de estas condiciones de reacción es crítica
10 y pueden ser modificadas por los expertos en la técnica.

Una segunda reacción para formar el producto final parte
de una N-[(t-butilaminocarbonil)amino]aminometileno-2-pirazincarboxamida
(V), especialmente el compuesto formado en el Procedimiento I si el
15 isocianato sustituido empleado es el isocianato de t-butilo. Esta
reacción está descrita en la siguiente ecuación:



25



30

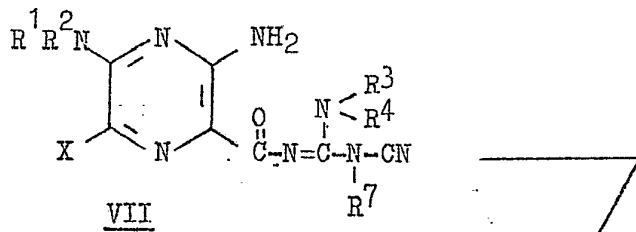
1

El compuesto V es pirolizado para formar el producto deseado. La pirólisis se efectúa generalmente calentando el compuesto V con ácido concentrado, tal como HCl concentrado, para eliminar isobuteno. Después el producto deseado se aísla de la mezcla de reacción por procedimientos conocidos.

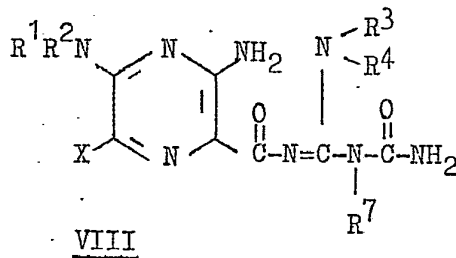
5

Un tercer procedimiento para la preparación de los productos deseados es el descrito por la siguiente ecuación:

10



15



20

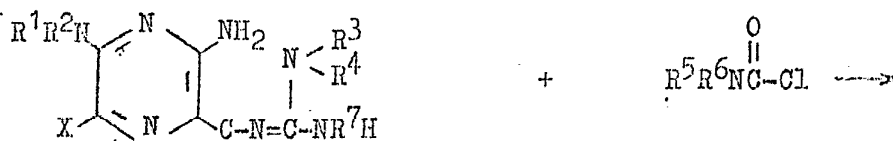
En este esquema de reacción, una cianoguanidina se hidroliza a la amida deseada. La hidrólisis se lleva a cabo haciendo reaccionar la cianoguanidina con un ácido concentrado tal como ácido sulfúrico concentrado, a una temperatura comprendida aproximadamente entre la ambiente y 60° y durante un tiempo de 1 a 24 horas aproximadamente. Después se aísla el producto deseado de la mezcla de reacción por procedimientos conocidos.

25

30

Un cuarto procedimiento para la preparación de los productos deseados de fórmula I y de los compuestos preferidos es el descrito por la siguiente ecuación:

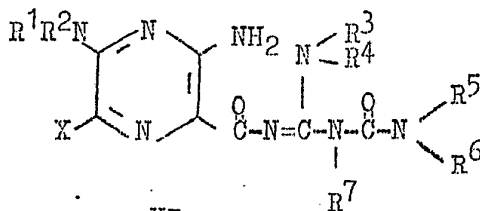
1



5

IX

X



XI

10

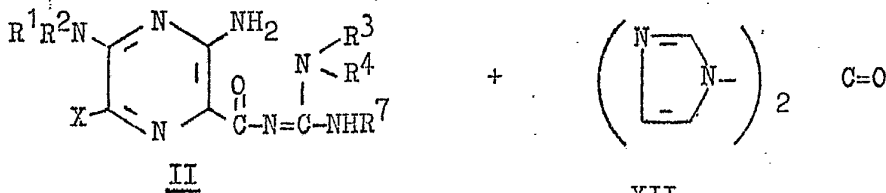
15

Este procedimiento implica la reacción de una pirazi-
noilguanidina con un cloruro de carbamoilo sustituido. La
reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, como pi-
ridina o dimetilformamida, a una temperatura comprendida
aproximadamente entre la ambiente y la de reflujo del disol-
vente particular empleado. Se prefiere una relación molar
de 2:1 de las sustancias reaccionantes IX a X ya que se eli-
mina como subproducto IX.HCl.

20

Un quinto procedimiento para la preparación de los pro-
ductos deseados de fórmula I y de los compuestos preferidos
es el descrito por la siguiente ecuación:

25



II

XII



30

1

5

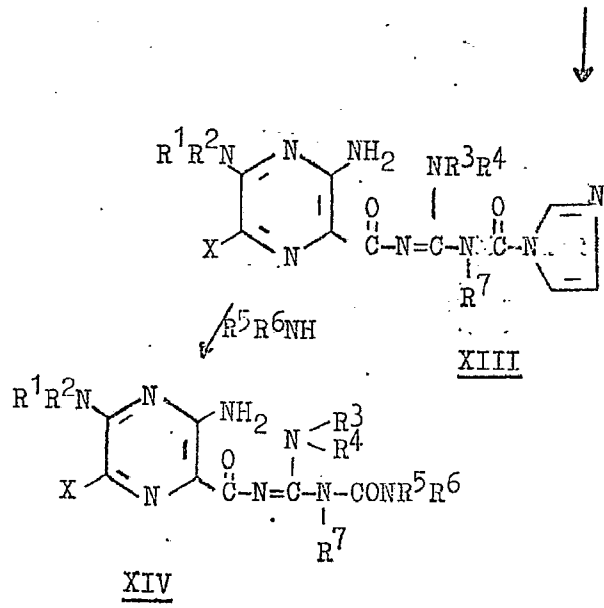
10

15

20

25

30



En este esquema de reacción, donde R¹-R⁷ y X son los definidos anteriormente, se hace reaccionar una pirazinoilguanidina II con 1,1-carbonildiimidazol XII, en un disolvente inerte como dimetilsulfóxido o dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre la ambiente y 100°C. La sintonía intermedia XIII puede ser aislada o tratada directamente con una amina R⁵R⁶NH para dar el producto XIV deseado. Cuando se aísla la sintonía XIII puede hacerse reaccionar con una amina R⁵R⁶NH en un disolvente inerte, como 1-metil-2-pirrolidinona o dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre la ambiente y 100°C aproximadamente. Después puede aislarse el producto deseado por métodos conocidos.

Todos los materiales de partida utilizados en los cinco procedimientos antes descritos están indicados y descubiertos en la patente estadounidense 3.313.813 antes mencionada o por lo menos pueden ser preparados evidentemente a partir de los compuestos descritos en la patente citada. La preparación de los compuestos no mostrados en la patente estadounidense 3.313.813 y que no son evidentemente prepara-

1 dos mediante la misma está descrita en los ejemplos de esta
invención.

EJEMPLO 1

5 Preparación de monohidrato de hidrocioruro de 3,5-diamino-
6-cloro-N-[[etilaminocarbonil)aminolaminometilen]-2-pira-
zincarboxamida

Se tratan gota a gota 9,16 g (0,04 moles) de N-amidino-
3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida disueltos en
240 ml de N,N-dimetilformamida con 3,16 g (0,044 moles) de
10 isocianato de etilo, durante un periodo de 10 minutos a 90°C
y después se calienta a 90°C durante 3 horas. Se filtra la
mezcla de reacción y se vierte en 1 litro de agua para pre-
cipitar la 3,5-diamino-6-cloro-N-[[etilaminocarbonil)amino]-
aminometilen]-2-pirazincarboxamida. Se obtienen 6,80 g del
15 monohidrato del hidrocioruro por cristalización en 800 ml de
etanol absoluto y tratamiento de la solución caliente con
5 ml de ácido clorhídrico 12 N, p.f. 224-255°C.

Análisis elemental para $C_9H_{13}ClN_8O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:

20 Calculado : C, 30,43; H, 4,54; N, 31,55; Cl, 19,96.

Encontrado: C, 30,49; H, 4,59; N, 31,69; Cl, 19,94.

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1,
pero empleando las siguientes cantidades de los principales
reactivos en lugar de los correspondientes reactivos del
Ejemplo 1, se obtienen los productos finales indicados a
continuación.

30



	<u>Pirazinocarboxamida</u>	<u>Isocianato sustituido</u>	<u>Producto final y analisis</u>
1			
5	2 N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazinocarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de isopropilo (1,87 g, 0,022 moles)	Monohidrato de hidrocloreto de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[[isopropilamino]carbonil]amino]aminometileno]-2-pirazinocarboxamida (1,90 g) p.f. 215-218°C C ₁₀ H ₁₅ ClN ₈ O ₂ .HCl.H ₂ O: Calculado: C, 32,53; H, 4,91; N, 30,35; Cl, 19,20 Encontrado: C, 32,31; H, 4,78; N, 29,67; Cl, 19,54.
10	3 N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazinocarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de ciclohexilo (2,76 g, 0,022 moles)	Hidrocloreto de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[[ciclohexilamino]carbonil]amino]aminometileno]-2-pirazinocarboxamida (3,41 g) p.f. 225-226°C C ₁₃ H ₁₉ ClN ₈ O ₂ .HCl: Calculado: C, 39,91; H, 5,15; N, 28,64; Cl, 18,12 Encontrado: C, 39,64; H, 5,00; N, 28,30; Cl, 18,21
15	4 N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazinocarboxamida (9,16 g, 0,04 moles)	Isocianato de metilo (2,51 g, 0,04 moles)	Monohidrato de hidrocloreto de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[[metilamino]carbonil]amino]aminometileno]-2-pirazinocarboxamida (5,71 g) p.f. 230-232°C C ₈ H ₁₁ ClN ₈ O ₂ .HCl.H ₂ O: Calculado: C, 28,17; H, 4,14; N, 32,85; Cl, 20,78 Encontrado: C, 28,01; H, 3,86; N, 31,92; Cl, 20,40
20	5 N-amidino-3-amino-5-dimetilamino-6-cloro-2-pirazinocarboxamida (5,15 g, 0,02 moles)	Isocianato de isopropilo (1,87 g, 0,022 moles)	Hidrocloreto de 3-amino-5-dimetilamino-6-cloro-N-[[[isopropilamino]carbonil]amino]aminometileno]-2-pirazinocarboxamida (1,14 g) p.f. 205-206°C C ₁₂ H ₁₉ ClN ₈ O ₂ .HCl: Calculado: C, 38,00; H, 5,32; N, 29,55 Encontrado: C, 38,48; H, 5,23; N, 29,21
25	6 N-amidino-3,5-diamino-6-bromo-2-pirazinocarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de hexilo (2,80 g, 0,022 moles)	Monohidrato de hidrocloreto de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[[hexilamino]carbonil]amino]aminometileno]-2-pirazinocarboxamida (1,35 g) p.f. 219-223°C C ₁₃ H ₂₁ ClN ₈ O ₂ .HCl.H ₂ O: Calculado: C, 37,96; H, 5,88; N, 27,24 Encontrado: C, 38,04; H, 5,75; N, 27,39
30	6A N-amidino-3,5-diamino-6-bromo-2-pirazinocarboxamida (5,48 g, 0,02 moles)	Isocianato de isopropilo (1,8 g, 0,021 moles)	3,5-diamino-6-bromo-N-[[[isopropilamino]carbonil]amino]aminometileno]-2-pirazinocarboxamida (2,8 g) p.f. 201-30°C C ₁₀ H ₁₅ BrN ₈ O ₂ : Calculado: C, 33,44; H, 4,21; N, 31,20; Br, 22,25 Encontrado: C, 33,05; H, 4,51; N, 30,52; Br, 21,97

	<u>Ej.</u>	<u>Pirazincarboxamida</u>	<u>Isocianato sustituido</u>	
1				
5	2	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de isopropilo (1,87 g, 0,022 moles)	Monohidrato de propilaminocarbamida (1,90 g) p.f. 215-218°C $C_{10}H_{15}ClN_8O_2 \cdot HCl$ Calculado : C, Encontrado: C,
10	3	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de ciclohexilo (2,76 g, 0,022 moles)	Hidrocloruro de carbonil)aminol (5,71 g) p.f. 225-226°C $C_{13}H_{19}ClN_8O_2 \cdot HCl$ Calculado : C, Encontrado: C,
15	4	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (9,16 g, 0,04 moles)	Isocianato de metilo (2,51 g, 0,044 moles)	Monohidrato de etilaminocarbamida (5,71 g) p.f. 230-232°C $C_8H_{11}ClN_8O_2 \cdot HCl$ Calculado : C, Encontrado: C,
20	5	N-amidino-3-amino-5-dimetilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (5,15 g, 0,02 moles)	Isocianato de isopropilo (1,87 g, 0,022 moles)	Hidrocloruro de propilaminocarbamida (1,14 g) p.f. 205-206°C $C_{12}H_{19}ClN_8O_2 \cdot HCl$ Calculado : C, Encontrado: C,
25	6	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de hexilo (2,80 g, 0,022 moles)	Monohidrato de hexilaminocarbamida (1,35 g) p.f. 219-223°C $C_{13}H_{21}ClN_8O_2 \cdot HCl$ Calculado : C, Encontrado: C,
30	6A	N-amidino-3,5-diamino-6-bromo-2-pirazincarboxamida (5,48 g, 0,02 moles)	Isocianato de isopropilo (1,8 g, 0,021 moles)	3,5-diamino-6-bromaminometileno-2 (1,35 g) p.f. 201-3°C $C_{10}H_{15}BrN_8O_2$ Calculado : C, Encontrado: C,

Isocianato sustituido	Producto final y análisis
Isocianato de isopropilo (1,87 g, 0,022 moles)	Monohidrato de hidrocioruro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[[isopropilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,90 g) p.f. 215-218°C $C_{10}H_{15}ClN_8O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: Calculado : C, 32,53; H, 4,91; N, 30,35; Cl, 19,20 Encontrado: C, 32,31; H, 4,78; N, 29,67; Cl, 19,54.
Isocianato de ciclohexilo (2,76 g, 0,022 moles)	Hidrocioruro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[[ciclohexilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (3,41 g) p.f. 225-226°C $C_{13}H_{19}ClN_8O_2 \cdot HCl$: Calculado : C, 39,91; H, 5,15; N, 28,64; Cl, 18,12 Encontrado: C, 39,64; H, 5,00; N, 28,30; Cl, 18,21
Isocianato de metilo (2,51 g, 0,044 moles)	Monohidrato de hidrocioruro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[[metilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (5,71 g) p.f. 230-232°C $C_8H_{11}ClN_8O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: Calculado : C, 28,17; H, 4,14; N, 32,85; Cl, 20,78 Encontrado: C, 28,01; H, 3,86; N, 31,92; Cl, 20,40
Isocianato de isopropilo (1,87 g, 0,022 moles)	Hidrocioruro de 3-amino-5-dimetilamino-6-cloro-N-[[[isopropilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,14 g) p.f. 205-206°C $C_{12}H_{19}ClN_8O_2 \cdot HCl$: Calculado : C, 38,00; H, 5,32; N, 29,55 Encontrado: C, 38,48; H, 5,23; N, 29,21
Isocianato de hexilo (2,80 g, 0,022 moles)	Monohidrato de hidrocioruro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[[hexilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,35 g) p.f. 219-223°C $C_{13}H_{21}ClN_8O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: Calculado : C, 37,96; H, 5,88; N, 27,24 Encontrado: C, 38,04; H, 5,75; N, 27,39
Isocianato de isopropilo (1,8 g, 0,021 moles)	3,5-diamino-6-bromo-N-[[[isopropilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (2,8 g) p.f. 201-3°C $C_{10}H_{15}BrN_8O_2$: Calculado : C, 33,44; H, 4,21; N, 31,20; Br, 22,25 Encontrado: C, 33,05; H, 4,51; N, 30,52; Br, 21,97

EJEMPLO 7

Preparación de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(n-propilaminocarbonil)aminolaminometilen]-2-pirazincarboxamida

Se tratan gota a gota 4,58 g (0,02 moles) de N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida disueltos en 120 ml de N,N-dimetilformamida con 1,87 g (0,022 moles) de isocianato de propilo, a lo largo de un periodo de 10 minutos, a 90°C. La solución se calienta a 90°C durante 1 hora, se filtra y se vierte en 150 ml de agua para precipitar 3,5-diamino-6-cloro-N-[(propilaminocarbonil)aminolaminometilen]-2-pirazincarboxamida que, por recristalización en n-propanol, da 3,14 g de producto que funde a 220-221°C.

Análisis elemental para $C_{10}H_{15}ClN_8O_2$:

Calculado : C, 38,16; H, 4,80; N, 35,60; Cl, 11,26

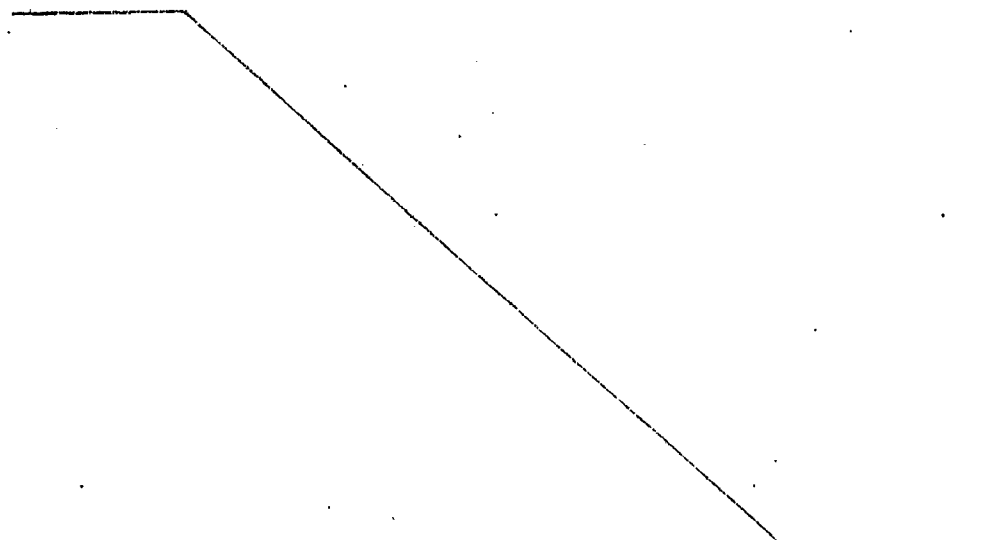
Encontrado: C, 38,43; H, 5,20; N, 34,75; Cl, 11,26

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 pero empleando las siguientes cantidades de los principales reactivos en lugar de los correspondientes reactivos del Ejemplo 7, se obtiene el producto final apropiado indicado.

20

25

30



1	Ej.	Pirazincarboxamida	Isocianato sustituido	Producto final y analisis
5	8	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de p-tolilo (2,93 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(m-toluidinocarbonil)amino]amino-metilen]-2-pirazincarboxamida (4,68 g) P.f. 208-210°C C ₁₄ H ₁₅ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 46,35; H, 4,17; N, 30,89; Cl, 9,77 Encontrado : C, 46,24; H, 4,23; N, 30,61; Cl, 9,82
10	9	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de p-cloro fenilo (3,38 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(p-cloroanilino)amino]amino-metilen]-2-pirazincarboxamida (2,62 g) P.f. 228-231°C C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₈ O ₂ Calculado : C, 40,75; H, 3,16; N, 29,24; Cl, 18,50 Encontrado : C, 40,24; H, 3,11; N, 29,21; Cl, 18,47
15	10	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de p-tolilo (2,93 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(p-toluidinocarbonil)amino]amino-metilen]-2-pirazincarboxamida (3,71 g) P.f. 221-224°C C ₁₄ H ₁₅ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 46,35; H, 4,17; N, 30,89 Encontrado : C, 45,86; H, 4,41; N, 30,72
20	11	N-metilamidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,87 g, 0,02 moles)	Isocianato de etilo (1,42 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(etilanilino)amino]amino-metilen]-2-pirazincarboxamida (4,13 g) P.f. 212-213°C C ₁₀ H ₁₅ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 38,16; H, 4,80; N, 35,60; Cl, 11,26 Encontrado : C, 37,87; H, 4,94; N, 35,24; Cl, 11,57
25	12	N-metilamidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (10,0 g, 0,035 moles)	Isocianato de etilo (2,77 g, 0,0385 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(etilamino)amino]amino-metilen]-2-pirazincarboxamida (6,7 g) P.f. 147-149°C C ₁₃ H ₂₁ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 43,76; H, 5,93; N, 31,40 Encontrado : C, 43,63; H, 6,01; N, 30,83
50	13	N-amidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (5,43 g, 0,02 moles)	Isocianato de isopropilo (1,87 g, 0,022 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(isopropilamino)amino]amino-metilen]-2-pirazincarboxamida (3,04 g) P.f. 127-132°C C ₁₃ H ₂₁ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 43,76; H, 5,93; N, 31,40; Cl, 9,94 Encontrado : C, 43,55; H, 5,89; N, 30,92; Cl, 10,18
	14	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (6,87 g, 0,03 moles)	Isocianato de fenilo (36 ml, 0,033 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(anilino)amino]amino-metilen]-2-pirazincarboxamida (8,0 g) P.f. 215°C C ₁₃ H ₁₃ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 44,77; H, 3,76; N, 32,13 Encontrado : C, 44,82; H, 3,52; N, 31,69

	Ej.	Pirazincarboxamida	Isocianato sustituido	
1	8	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de m-tolilo (2,93 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6 metilen]-2-pi p.f. 208-210 ^o C ₁₄ H ₁₅ ClN ₈ O ₂ : Calculado : C Encontrado: C
5	9	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de p-cloro fenilo (3,38 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6 aminometilen] p.f. 228-231 ^o C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₈ O ₂ Calculado : C Encontrado: C
10	10	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de p-tolilo (2,93 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6 tilen]-2-pira p.f. 221-224 ^o C ₁₄ H ₁₅ ClN ₈ O ₂ : Calculado : C Encontrado: C
15	11	N-metilamidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,87 g, 0,02 moles)	Isocianato de etilo (1,42 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6 amino)metiler p.f. 212-213 ^o C ₁₀ H ₁₅ ClN ₈ O ₂ : Calculado : C Encontrado: C
20	12	N-metilamidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (10,0 g, 0,035 moles)	Isocianato de etilo (2,77 g, 0,0385 moles)	3-amino-5-isc amino](metila p.f. 147-149 ^o C ₁₃ H ₂₁ ClN ₈ O ₂ : Calculado : C Encontrado: C
	13	N-amidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (5,43 g, 0,02 moles)	Isocianato de isopropilo (1,87 g, 0,022 moles)	3-amino-5-isc nil)aminolam: p.f. 127-132 ^o C ₁₃ H ₂₁ ClN ₈ O ₂ Calculado : C Encontrado: C
25	14	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (6,87 g, 0,03 moles)	Isocianato de fenilo (36 ml, 0,033 moles)	3,5-diamino-6 len]-2-pirazi p.f. 215 ^o C ₁₃ H ₁₃ ClN ₈ O ₂ Calculado : C Encontrado: C

Isocianato sustituido	Producto final y análisis
Isocianato de m-tolilo (2,93 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[[m-toluidinocarbonil)amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (4,68 g) p.f. 208-210°C C ₁₄ H ₁₅ ClN ₈ O ₂ : Calculado : C, 46,35; H, 4,17; N, 30,89; Cl, 9,77 Encontrado: C, 46,24; H, 4,23; N, 30,61; Cl, 9,82
Isocianato de p-cloro fenilo (3,38 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[[p-cloroanilincarbonil)amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (2,62 g) p.f. 228-231°C C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₈ O ₂ : Calculado : C, 40,75; H, 3,16; N, 29,24; Cl, 18,50 Encontrado: C, 40,24; H, 3,11; N, 29,21; Cl, 18,47
Isocianato de p-tolilo (2,93 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[[p-toluidinocarbonil)amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (3,71 g) p.f. 221-224°C C ₁₄ H ₁₅ ClN ₈ O ₂ : Calculado : C, 46,35; H, 4,17; N, 30,89 Encontrado: C, 45,86; H, 4,41; N, 30,72
Isocianato de etilo (1,42 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(etilenaminocarbonil)amino](metilamino)metileno]-2-pirazincarboxamida (4,13 g) p.f. 212-213°C C ₁₀ H ₁₅ ClN ₈ O ₂ : Calculado : C, 38,16; H, 4,80; N, 35,60; Cl, 11,26 Encontrado: C, 37,87; H, 4,94; N, 35,24; Cl, 11,57
Isocianato de etilo (2,77 g, 0,0385 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(etilaminocarbonil)amino](metilamino)metileno]-2-pirazincarboxamida (6,7 g) p.f. 147-149°C C ₁₃ H ₂₁ ClN ₈ O ₂ : Calculado : C, 43,76; H, 5,93; N, 31,40 Encontrado: C, 43,63; H, 6,01; N, 30,83
Isocianato de isopropilo (1,87 g, 0,022 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(isopropilaminocarbonil)amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (3,04 g) p.f. 127-132°C C ₁₃ H ₂₁ ClN ₈ O ₂ : Calculado : C, 43,76; H, 5,93; N, 31,40; Cl, 9,94 Encontrado: C, 43,55; H, 5,89; N, 30,92; Cl, 10,18
Isocianato de fenilo (36 ml, 0,033 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[[anilincarbonil)amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (8,0 g) p.f. 215°C C ₁₃ H ₁₃ ClN ₈ O ₂ : Calculado : C, 44,77; H, 3,76; N, 32,13 Encontrado: C, 44,82; H, 3,92; N, 31,69

		Isocianato substituído	Produto final v análise
1	Pirazinoncarboxamida		
15	N-amidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazin-carboxamida (10,0 g, 0,037 moles)	Isocianato de etilo (2,9 g, 0,0387 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(etilaminocarbonil)amino]amino metileno]-2-pirazin-carboxamida (4,2 g) P.f. 138-40°C C ₁₂ H ₁₉ ClN ₆ O ₂ : Calculado: C, 42,04; H, 5,59; Cl, 10,34 Encontrado: C, 42,19; H, 5,76; Cl, 10,09
5	N-dimetilamidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazin-carboxamida (3,57 g, 0,012 moles)	Isocianato de etilo (0,94 g, 0,0132 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(etilaminocarbonil)amino]amino metileno]-2-pirazin-carboxamida P.f. 167-169°C C ₁₄ H ₂₃ ClN ₆ O ₂ : Calculado: C, 45,34; H, 6,25; N, 30,22; Cl, 9,56 Encontrado: C, 45,31; H, 6,13; N, 29,52; Cl, 9,75
10	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazin-carboxamida (2,29 g, 0,01 moles)	Isocianato de butilo (1,09 g, 0,011 moles)	3,5-diamino-N-[(butilaminocarbonil)amino]amino metileno]-2-pirazin-carboxamida P.f. 206-208°C C ₁₄ H ₁₇ ClN ₆ O ₂ : Calculado: C, 40,19; H, 5,21; N, 34,08; Cl, 10,78 Encontrado: C, 40,43; H, 5,34; N, 33,29; Cl, 10,60
15	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazin-carboxamida (6,87 g, 0,03 moles)	Isocianato de p-fluor fenilo (4,54 g, 0,033 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(p-fluoraminocarbonil)amino]amino metileno]-2-pirazin-carboxamida P.f. 219-220°C C ₁₃ H ₁₂ ClFN ₆ O ₂ : Calculado: C, 42,58; H, 3,30; N, 30,55 Encontrado: C, 42,51; H, 3,58; N, 30,25
20	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazin-carboxamida (6,87 g, 0,03 moles)	Isocianato de o-tolilo (4,40 g, 0,03 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(o-toluidinocarbonil)amino]amino metileno]-2-pirazin-carboxamida (1,47 g) P.f. 202-203°C C ₁₄ H ₁₅ ClN ₆ O ₂ ·1/4 H ₂ O: Calculado: C, 45,80; H, 4,25; N, 30,53; Cl, 9,65 Encontrado: C, 45,50; H, 4,30; N, 30,62; Cl, 9,58

	<u>Ej.</u>	<u>Pirazincarboxamida</u>	<u>Isocianato sustituido</u>	
1				
5	15	N-amidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (10,0 g, 0,037 moles)	Isocianato de etilo (2,9 g, 0,0387 moles)	3-amino-5-isopropilaminometileno p.f. 138-40°C $C_{12}H_{19}ClN_8O_2$: Calculado : C, Encontrado: C,
	16	N-dimetilamidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (3,57 g, 0,012 moles)	Isocianato de etilo (0,94 g, 0,0132 moles)	3-amino-5-isopropilaminometileno] (dimetilamino) p.f. 167-169°C $C_{14}H_{23}ClN_8O_2$: Calculado : C, Encontrado: C,
10	17	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (2,29 g, 0,01 moles)	Isocianato de butilo (1,09 g, 0,011 moles)	3,5-diamino-N-(6-cloro-2-pirazin-2-yl)metileno p.f. 206-208°C $C_{11}H_{17}ClN_8O_2$: Calculado : C, Encontrado: C,
15	18	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (6,87 g, 0,03 moles)	Isocianato de p-fluorfenilo (4,54 g, 0,033 moles)	3,5-diamino-6-(aminometileno)-2-pirazinona p.f. 219-220°C $C_{13}H_{12}ClFN_8O_2$: Calculado : C, Encontrado: C,
20	19	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (6,87 g, 0,03 moles)	Isocianato de o-tolilo (4,40 g, 0,03 moles)	3,5-diamino-6-(aminometileno)-2-pirazinona p.f. 202-203°C $C_{14}H_{15}ClN_8O_2 \cdot 1,5H_2O$: Calculado : C, Encontrado: C,
25				
30				

<u>Isocianato sustituido</u>	<u>Producto final y análisis</u>
Isocianato de etilo (2,9 g, 0,0387 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[etilaminocarbonil)-amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (4,2 g) p.f. 138-40°C $C_{12}H_{19}ClN_8O_2$: Calculado : C, 42,04; H, 5,59; Cl, 10,34 Encontrado: C, 42,19; H, 5,76; Cl, 10,09
Isocianato de etilo (0,94 g, 0,0132 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[etilaminocarbonil)-amino](dimetilamino)metilen]-2-pirazincarboxamida p.f. 167-169°C $C_{14}H_{23}ClN_8O_2$: Calculado : C, 45,34; H, 6,25; N, 30,22; Cl, 9,56 Encontrado: C, 45,31; H, 6,13; N, 29,52; Cl, 9,75
Isocianato de butilo (1,09 g, 0,011 moles)	3,5-diamino-N-[[butilaminocarbonil)amino]aminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida p.f. 206-208°C $C_{11}H_{17}ClN_8O_2$: Calculado : C, 40,19; H, 5,21; N, 34,08; Cl, 10,78 Encontrado: C, 40,43; H, 5,34; N, 33,29; Cl, 10,60
Isocianato de p-fluor fenilo (4,54 g, 0,033 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[[p-fluoranilinocarbonil)amino]-aminometilen]-2-pirazincarboxamida p.f. 219-220°C $C_{13}H_{12}ClFN_8O_2$: Calculado : C, 42,58; H, 3,30; N, 30,55 Encontrado: C, 42,51; H, 3,58; N, 30,25
Isocianato de o-toli- lo (4,40 g, 0,03 mo- les)	3,5-diamino-6-cloro-N-[[o-toluidinocarbonil)amino]-amino metilen]-2-pirazincarboxamida (1,47 g) p.f. 202-203°C $C_{14}H_{15}ClN_8O_2 \cdot 1/4 H_2O$: Calculado : C, 45,80; H, 4,25; N, 30,53; Cl, 9,65 Encontrado: C, 45,50; H, 4,30; N, 30,62; Cl, 9,58

EJEMPLO 20

3-Amino-5-ciclopentilamino-6-cloro-N-[(etilaminocarbonil)-amino]metilaminometilen-2-pirazincarboxamida

Etapa A: N-Metilamidino-3-amino-5-ciclopentilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida

A 150 ml de una solución de metilguanidina en metanol preparada a partir de 108,5 g de sulfato de metilguanidina y 40,4 g de metóxido sódico se añaden 32,85 g de 3-amino-5-ciclopentilamino-6-cloropirazinoato de metilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante media hora y después se vierte en 300 ml de agua de hielo dando 28,0 g de N-metilamidino-3-amino-5-ciclopentilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida que funde a 184-187°C después de recrystalizar en 2-propanol.

Análisis elemental para $C_{10}H_{18}ClN_7O$:

Calculado : C, 46,22; H, 5,81; N, 31,44

Encontrado: C, 46,56; H, 5,65; N, 30,57

Etapa B: 3-Amino-5-ciclopentilamino-6-cloro-N-[(etilaminocarbonil)amino]metilaminometilen-2-pirazincarboxamida

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, empleando como sustancias reaccionantes 8,72 g (0,027 moles) de N-metilamidino-3-amino-5-ciclopentilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida, 200 ml de N,N-dimetilformamida y 2,41 g (0,033 moles) de isocianato de etilo, se obtienen 4,0 g de 3-amino-5-ciclopentilamino-6-cloro-N-[(etilaminocarbonil)-amino]metilaminometilen-2-pirazincarboxamida que funde a 164°C después de recrystalizar en etanol.

Análisis elemental para $C_{15}H_{23}ClN_8O_2$:

Calculado : C, 47,06; H, 6,06; N, 29,27

Encontrado: C, 47,30; H, 6,30; N, 29,00

EJEMPLO 21

3-Amino-5-dimetilamino-6-cloro-N-[(etilaminocarbonil)amino]-
metilaminometilen)-2-pirazincarboxamida

Etapa A: N-Metilamidino-3-amino-5-dimetilamino-6-cloro-2-pi-
razincarboxamida

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 20,
Etapa A, empleando como sustancias reaccionantes 40,0 g de
sulfato de metilguanidina, 75 ml de metanol, 16,2 g de metó-
xido sódico y 15,4 g de 3-amino-5-dimetilamino-6-cloropira-
zinoato de metilo, se obtienen 15,0 g de N-metilamidino-3-
amino-5-dimetilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida que funde
a 227°C sin más purificación.

Análisis elemental para $C_9H_{14}ClN_7O$:

Calculado : C, 39,78; H, 5,19; Cl, 13,05

Encontrado: C, 39,55; H, 5,08; Cl, 13,25

Etapa B: 3-Amino-5-dimetilamino-6-cloro-N-[(etilaminocarbo-
nil)amino]metilaminometilen)-2-pirazincarboxamida

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7,
empleando como sustancias reaccionantes 15 g de N-metilami-
dino-3-amino-5-dimetilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida,
150 ml de N,N-dimetilformamida y 4,35 g de isocianato de
etilo, y tratando la mezcla de reacción al cabo de media ho-
ra con 40 ml de agua, se obtienen 15,5 g de 3-amino-5-dime-
tilamino-6-cloro-N-[(etilaminocarbonil)amino]metilaminometi-
len)-2-pirazincarboxamida que funde a 157°C.

Análisis elemental para $C_{12}H_{19}ClN_8O_2$:

1 Calculado : C, 42,04; H, 5,59; Cl, 32,69

 Encontrado: C, 41,99; H, 5,59; Cl, 32,30

EJEMPLO 22

5 3-Amino-5-pirrolidino-6-cloro-N-[(etilaminocarbonil)amino]-
 metilaminometilen]-2-pirazincarboxamida

Etapa A: N-Metilamidino-3-amino-5-pirrolidino-6-cloro-2-pi-
 razincarboxamida

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21,
 Etapa A, empleando como sustancias reaccionantes 71 g de sul-
 fato de metilguanidina, 26,4 g de metóxido sódico, 444 ml de
 metanol y 21,5 g de 3-amino-5-pirrolidino-6-cloropirazinoato
 de metilo, se obtienen 26,2 g de N-metilamidino-3-amino-5-
 pirrolidino-6-cloro-2-pirazincarboxamida que funde a 245-8°C.

15 Análisis elemental para $C_{11}H_{16}ClN_7O$:

 Calculado : C, 44,37; H, 5,42; N, 32,93

 Encontrado: C, 44,24; H, 5,46; N, 32,23

Etapa B: 3-Amino-5-pirrolidino-6-cloro-N-[(etilaminocarbo-
 nil)amino]metilaminometilen]-2-pirazincarboxamida

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, empleando co-
 mo sustancias reaccionantes 8,03 g de N-metilamidino-3-amino-
 5-pirrolidino-6-cloro-2-pirazincarboxamida, 184 ml de N,N-
 dimetilformamida y 2,34 g de isocianato de etilo, se obtienen
 5,0 g de 3-amino-5-pirrolidino-6-cloro-N-[(etilaminocarbo-
25 nil)amino]metilaminometilen]-2-pirazincarboxamida que funde
 a 197-200°C después de recristalizar en metanol.

 Análisis elemental para $C_{14}H_{21}ClN_8O_2$:

 Calculado : C, 45,59; H, 5,73; N, 30,38

 Encontrado: C, 45,64; H, 5,82; N, 30,00

30

EJEMPLO 23

Preparación de hemihidrato de hidrocioruro de 3,5-diamino-N-[(aminocarbonil)aminolaminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida

Etapa A: Hemihidrato de 3,5-diamino-N-[(t-butilaminocarbonil)aminolaminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida

Se disuelven 46 g (0,2 moles) de N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida en 1 litro de N,N-dimetilformamida a 140°C, se enfría a 90°C y después se trata gota a gota con 21,84 g (0,22 moles) de isocianato de t-butilo a lo largo de un periodo de media hora. La solución se calienta a 90°C durante 18 horas, se filtra y se vierte en 2 litros de agua para precipitar 29,8 g de hemihidrato de 3,5-diamino-N-[(t-butilaminocarbonil)aminolaminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida que funde a 206-207°C después de cristalizar en alcohol isopropílico.

Análisis elemental para $C_{11}H_{17}ClN_8O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$:

Calculado : C, 39,14; H, 5,37; N, 33,20

Encontrado: C, 38,93; H, 5,18; N, 33,26

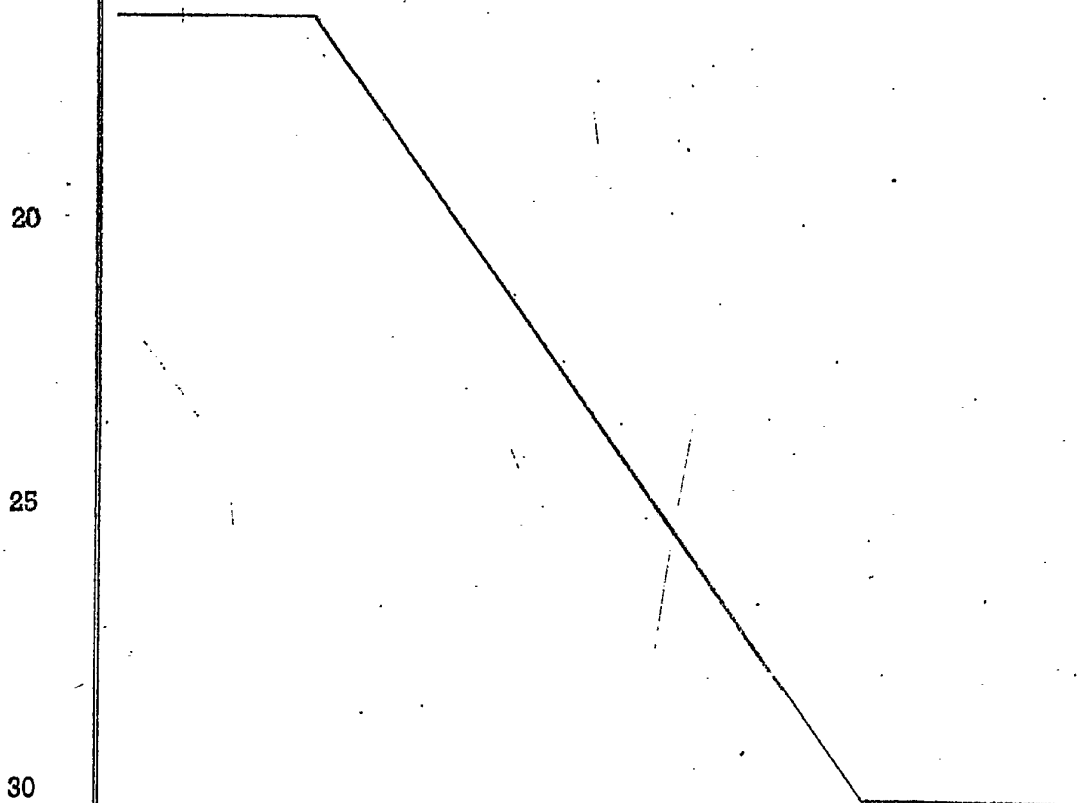
Etapa B: Hemihidrato de hidrocioruro de 3,5-diamino-N-[(aminocarbonil)amino]-aminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida

Se añaden poco a poco 29,8 g (0,091 moles) de hemihidrato de 3,5-diamino-N-[(t-butilaminocarbonil)aminolaminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida sobre 70 ml de ácido clorhídrico 12 N caliente, con agitación. Calentando a 90°C la mezcla de reacción se transforma en una solución, acompañado de intenso desprendimiento de gas. Dentro de los 10 minutos siguientes comienza a formarse un precipitado. Al cabo de 40 minutos a 90°C, se recoge el producto sólido y se lava

1 con agua de hielo y etanol para dar 19,6 g de hemihidrato de hidrocioruro de 3,5-diamino-N-[[(aminocarbonil) amino] - aminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida que funde a 245°C.

5 Análisis elemental para $C_7H_9ClN_8O_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$:
Calculado : C, 26,45; H, 3,48; N, 35,25; Cl, 22,31
Encontrado: C, 26,36; H, 3,28; N, 34,65; Cl, 22,38

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, Etapas A y B, pero empleando las siguientes pirazincarboxamidas en lugar de la pirazincarboxamida utilizada en el Ejemplo 23, Etapa A y utilizando una cantidad equivalente de isocianato de t-butilo y después siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23, Etapa B, pero empleando la pirazincarboxamida apropiada de la Etapa A, se obtiene el producto final apropiado
15 indicado a continuación.



1	Ei.	Producto de la Etapa A	Producto deseado
24	Pirazincarboxamida N-amidino-3-amino-5-dimetilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (10,95 g, 0,04 moles).	3-amino-5-dimetilamino-6-cloro-N-[(t-butilaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (8,95 g) p.f. 163-167°C C ₁₃ H ₂₁ ClN ₅ O ₂ Calculado : C, 43,76; H, 5,93; N, 31,40; Cl, 9,94 Encontrado: C, 43,07; H, 5,78; N, 31,59; Cl, 10,18	Hemihidrato de hidrocloreto de 3-amino-5-dimetilamino-N-[(aminocarbonil)aminometileno]-6-cloro-2-pirazincarboxamida (5,1 g) p.f. 249-253°C C ₉ H ₁₃ ClN ₅ O ₂ .HCl.½H ₂ O Calculado : C, 31,22; H, 4,37; N, 32,37; Cl, 20,48 Encontrado: C, 31,57; H, 4,25; N, 31,85; Cl, 20,46
5			
10	N-metilamidino-3-5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (9,74 g, 0,04 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(t-butilaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (10,91 g) p.f. 198-200°C C ₁₂ H ₁₉ ClN ₅ O ₂ Calculado : C, 42,05; H, 5,59; N, 32,69; Encontrado: C, 41,32; H, 5,61; N, 32,96.	Monohidrato de hidrocloreto de 3,5-diamino-N-[(aminocarbonil)aminometileno]-6-cloro-2-pirazincarboxamida (7,91 g) p.f. 190-192°C C ₈ H ₁₁ ClN ₅ O ₂ .HCl.H ₂ O Calculado : C, 28,17; H, 4,14; N, 32,85; Cl, 20,78 Encontrado: C, 28,61; H, 4,17; N, 33,09; Cl, 20,71
15	N-metilamidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (6,98 g, 0,03 moles).	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(t-butilaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (4,68 g) p.f. 157-160°C C ₁₅ H ₂₅ ClN ₅ O ₂ Calculado : C, 46,81; H, 6,55; Cl, 9,21 Encontrado: C, 47,07; H, 6,75; Cl, 9,49	Monohidrato de hidrocloreto de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(aminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (3,85 g) p.f. 222-224°C C ₁₁ H ₁₇ ClN ₅ O ₂ .2HCl.H ₂ O Calculado: C, 31,48; H, 5,04; N, 26,70; Cl, 25,34 Encontrado: C, 31,40; H, 4,98; N, 26,22; Cl, 25,55
20	N-amidino-3-amino-5-(N-metil-N-propil)amino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (20,5 g, 0,072 moles)	3-amino-5-(N-metil-N-propil)amino-6-cloro-N-[(t-butilaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida p.f. 165-80°C	Monohidrato de hidrocloreto de 3-amino-5-(N-metil-N-propil)amino-6-cloro-N-[(aminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida p.f. 198-202°C C ₁₁ H ₁₇ ClN ₅ O ₂ .HCl.H ₂ O Calculado : C, 34,47; H, 5,26; N, 29,24; Cl, 18,50 Encontrado: C, 34,46; H, 5,06; N, 29,09; Cl, 18,24
25	N-amidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,9 g, 0,018 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(t-butilaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (2,6 g) p.f. 157-62°C	Hidrocloreto de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(aminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida p.f. 210-130°C C ₁₀ H ₁₅ ClN ₅ O ₂ .HCl Calculado : C, 34,20; H, 4,59; N, 31,91 Encontrado: C, 33,88; H, 4,61; N, 31,03

	<u>Ej.</u>	<u>Pirazincarboxamida</u>	<u>Producto de la Etapa A</u>	
1				
	24	N-amidino-3-amino-5-dimetilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (10,95 g, 0,04 moles)	3-amino-5-dimetilamino-6-cloro-N-[(t-butilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (8,95 g) p.f. 163-167°C $C_{13}H_{21}ClN_8O_2$ Calculado : C, 43,76; H, 5,93; N, 31,40; Cl, 9,94 Encontrado: C, 43,07; H, 5,78; N, 31,59; Cl, 10,18	F N N I C C E
5				
	25	N-metilamidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (9,74 g, 0,04 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(t-butilaminocarbonil)amino](metilamino)metilen]-2-pirazincarboxamida (10,91 g) p.f. 198-200°C $C_{12}H_{19}ClN_8O_2$ Calculado : C, 42,05; H, 5,59; N, 32,69; Encontrado: C, 41,32; H, 5,61; N, 32,96.	N N I I C C E
10				
	26	N-metilamidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (8,58 g, 0,03 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(t-butilaminocarbonil)amino](metilamino)metilen]-2-pirazincarboxamida (4,68 g) p.f. 157-160°C $C_{15}H_{25}ClN_8O_2$ Calculado : C, 46,81; H, 6,55; Cl, 9,21 Encontrado: C, 47,07; H, 6,75; Cl, 9,49	N i e r I C C E
15				
	27	N-amidino-3-amino-5-(N-metil-N-propil)amino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (20,5 g, 0,072 moles)	3-amino-5-(N-metil-N-propil)amino-6-cloro-N-[(t-butilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida p.f. 165-3°C	N n I I C C E
20				
	28	N-amidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,9 g, 0,018 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(t-butilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (2,6 g) p.f. 157-62°C	F c 2 I C C I
25				
30				

Producto de la Etapa A

amino-5-dimetilamino-6-cloro-N-[[t-butilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (8,95 g)

f. 163-167°C

$C_9H_{21}ClN_8O_2$:

Calculado : C, 43,76; H, 5,93; N, 31,40;
Cl, 9,94

Encontrado: C, 43,07; H, 5,78; N, 31,59;
Cl, 10,18

5-diamino-6-cloro-N-[[t-butilaminocarbonil)amino](metilamino)metilen]-2-pirazincarboxamida (10,91 g)

f. 198-200°C

$C_8H_{19}ClN_8O_2$:

Calculado : C, 42,05; H, 5,59; N, 32,69;
Cl, 9,94

Encontrado: C, 41,32; H, 5,61; N, 32,96.

amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[t-butilaminocarbonil)amino](metilamino)metilen]-2-pirazincarboxamida (4,68 g)

f. 157-160°C

$C_{11}H_{25}ClN_8O_2$:

Calculado : C, 46,81; H, 6,55; Cl, 9,21

Encontrado: C, 47,07; H, 6,75; Cl, 9,49

amino-5-(N-metil-N-propil)amino-6-cloro-N-[[t-butilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida

f. 165-8°C

amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[t-butilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (2,6 g)

f. 157-62°C

Producto deseado

Hemihidrato de hidrocloreto de 3-amino-5-dimetilamino-N-[[aminocarbonil)amino]aminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida (5,1 g)

p.f. 249-253°C

$C_9H_{13}ClN_8O_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$:

Calculado : C, 31,22; H, 4,37; N, 32,37;
Cl, 20,48

Encontrado: C, 31,57; H, 4,25; N, 31,85;
Cl, 20,46

Monohidrato de hidrocloreto de 3,5-diamino-N-[[aminocarbonil)amino](metilamino)metilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida (7,91 g)

p.f. 190-192°C

$C_8H_{11}ClN_8O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:

Calculado : C, 28,17; H, 4,14; N, 32,85;
Cl, 20,78

Encontrado: C, 28,81; H, 4,17; N, 33,09;
Cl, 20,71

Monohidrato de dihidrocloreto de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[aminocarbonil)amino](metilamino)metilen]-2-pirazincarboxamida (3,85 g)

p.f. 222-224°C

$C_{11}H_{17}ClN_8O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$:

Calculado: C, 31,48; H, 5,04; N, 26,70;
Cl, 25,34

Encontrado: C, 31,40; H, 4,98; N, 26,22;
Cl, 25,55

Monohidrato de hidrocloreto de 3-amino-5-(N-metil-N-propil)amino-6-cloro-N-[[aminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida

p.f. 198-202°C

$C_{11}H_{17}ClN_8O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:

Calculado : C, 34,47; H, 5,26; N, 29,24;
Cl, 18,50

Encontrado: C, 34,46; H, 5,06; N, 29,09;
Cl, 18,24

Hidrocloreto de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[aminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida

p.f. 210-13°C

$C_{10}H_{15}ClN_8O_2 \cdot HCl$:

Calculado : C, 34,20; H, 4,59; N, 31,91

Encontrado: C, 33,88; H, 4,61; N, 31,03

EJEMPLO 29

Preparación de hidrobromuro de 3,5-diamino-N-[[aminocarbonyl)amino]aminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida

Se calientan 10,0 g (0,03 moles) de hemihidrato de 3,5-diamino-N-[[t-butilaminocarbonyl)amino]aminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida con ácido bromhídrico al 48 % a 90°C, durante media hora, para precipitar un producto amarillo que se recoge y se lava con agua de hielo y etanol dando 8,06 g de hidrobromuro de 3,5-diamino-N-[[aminocarbonyl)amino]aminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida, p.f. 232-235°C.

Análisis elemental para $C_7H_9ClN_8O_2 \cdot HBr$:

Calculado : C, 23,78; H, 2,85; N, 31,70

Encontrado: C, 23,88; H, 3,00; N, 32,00

EJEMPLO 30

Preparación de monohidrato de hemisulfato de 3,5-diamino-N-[[aminocarbonyl)amino]aminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida

Etapa A: 3,5-Diamino-6-cloro-N-(cianamidino)-2-pirazincarboxamida

Se agregan 33,6 g (0,4 moles) de cianoguanidina a una suspensión de 16,0 g (0,4 moles) de hidruro sódico en 250 ml de N,N-dimetilformamida y se continúa agitando a 25°C durante media hora. La mezcla se enfría a menos de 10°C, se añaden 20,26 g (0,1 moles) de 3,5-diamino-6-cloro-2-pirazinoato de metilo y la mezcla se agita a 25°C durante 18 horas y después se vierte en 600 ml de agua. La capa acuosa se extrae con éter y se acidula con 75 ml de ácido acético glacial para precipitar 20,0 g de 3,5-diamino-6-cloro-N-(cianamidino)-2-pirazincarboxamida; p.f. > 300°C por reprecipi-

1 tación en dimetilformamida/agua 1:1.

Análisis elemental para $C_7H_7N_8O$:

Calculado : C, 33,01; H, 2,77; N, 44,01

Encontrado: C, 33,39; H, 2,60; N, 43,74

5 Etapa B: Monohidrato de hemisulfato de 3,5-diamino-N-[(aminocarbonil)aminolaminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida

10 Se añaden 200 mg (1 milimol) de 3,5-diamino-6-cloro-N-(cianamidino)-2-pirazincarboxamida a ácido sulfúrico 36 N, agitando a 25°C. Al cabo de 18 horas, la solución se agrega gota a gota sobre hielo machacado para precipitar 193 mg de monohidrato de hemisulfato de 3,5-diamino-N-[(aminocarbonil)aminolaminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida.

15 Análisis elemental para $C_7H_9ClN_8O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4 \cdot H_2O$:

Calculado : C, 24,75; H, 3,56; N, 32,99; Cl, 10,44

Encontrado: C, 24,78; H, 3,21; N, 32,70; Cl, 10,29.

EJEMPLO 31

Preparación de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(4-metilpiperazincarbonil)aminolaminometilen]-2-pirazincarboxamida

20 Se calientan a 90°C, durante media hora, 13,74 g (0,06 moles) de N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida, 4,28 g (0,022 moles) de hidrocloreuro de cloruro de 1-metil-4-piperazincarbonilo y 200 ml de piridina; se enfría a 25°C, se filtra el precipitado sólido y el filtrado se trata con 500 ml de agua para precipitar 3,06 g de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(4-metilpiperazincarbonil)aminolaminometilen]-2-pirazincarboxamida que funde a 247-249°C después de recristalizado en etanol.

30 Análisis elemental para $C_{12}H_{18}ClN_9O_2$:

1

Calculado : C, 40,51; H, 5,10; N, 35,43; Cl, 9,96

Encontrado: C, 40,61; H, 4,94; N, 35,42; Cl, 10,16

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 pero utilizando una cantidad equivalente de todas las sustancias reaccionantes y disolventes a excepción de que se emplea el siguiente cloruro de carbonilo en lugar del hidrocloreto de cloruro de 1-metil-4-piperazincarbonilo del Ejemplo 31, se preparan los siguientes productos finales:

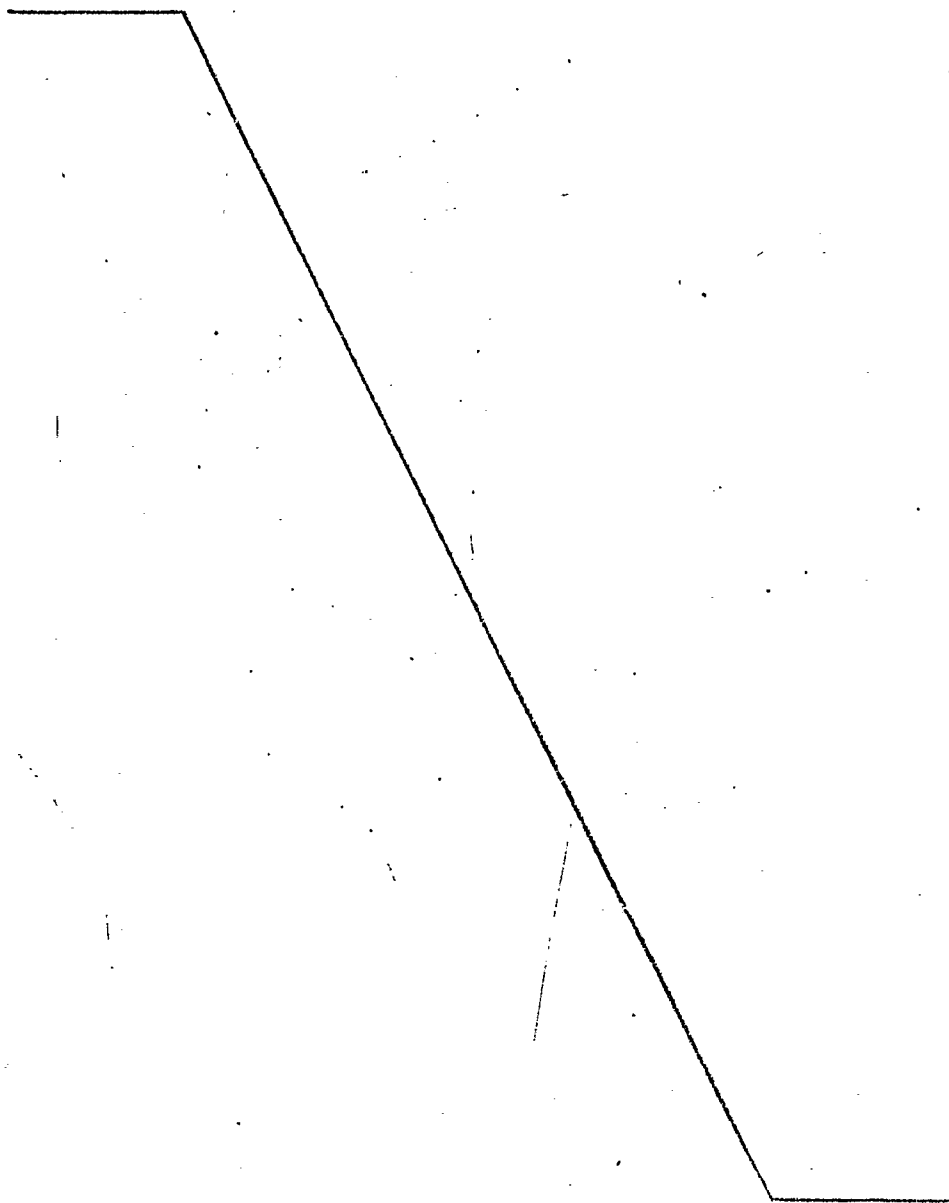
10

15

20

25

30



Et.	Cloruro de carbamilo	Producto final
32	Cloruro de morfolinocarbonilo (3,29 g, 0,022 mole.)	Hemihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(morfolino- carbonil)amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (1,57 g) p.f. 248-250°C C ₁₁ H ₁₅ ClN ₈ O ₃ ·½H ₂ O: Calculado : C, 37,56; H, 4,58; N, 31,86; Cl, 10,08 Encontrado : C, 37,94; H, 4,40; N, 31,79; Cl, 10,12
33	Cloruro de dimetilcarbamilo (1,0 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N-[(dimetilaminocarbonil)ami- no]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (1,3 g) p.f. 238°C C ₁₉ H ₁₃ ClN ₈ O ₂ : Calculado : C, 35,95; H, 4,36; Cl, 11,79 Encontrado : C, 35,75; H, 4,16; Cl, 11,76

1

5

10

15

20

25

30

1	Ej.	<u>Cloruro de carbamilo</u>	
32		Cloruro de morfolinocarbonilo (3,29 g, 0,022 moles)	Hemihidrato de 3,4 carbonil)aminojam: (1,57 g) p.f. 248-250°C $C_{11}H_{15}ClN_8O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$
5			Calculado : C, 37 Encontrado : C, 37
33		Cloruro de dimetilcarbamoilo (1,0 ml)	3,5-Diamino-6-clo: no]aminometilen]- p.f. 238°C $C_{19}H_{13}ClN_8O_2$
10			Calculado : C, 35 Encontrado : C, 35
15			
20			
25			
30			

rbencilo

Producto final

lincarbonilo
oles)

Hemihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(morfolino-
carbonil)aminometilen]-2-pirazincarboxamida
(1,57 g)

p.f. 248-250°C

$C_{11}H_{15}ClN_8O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$:

Calculado : C, 37,56; H, 4,58; N, 31,86; Cl, 10,08

Encontrado : C, 37,94; H, 4,40; N, 31,79; Cl, 10,12

ilcarbamoilo

3,5-Diamino-6-cloro-N-[(dimetilaminocarbonil)ami-
no]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,3 g)

p.f. 238°C

$C_{19}H_{13}ClN_8O_2$:

Calculado : C, 35,95; H, 4,36; Cl, 11,79

Encontrado : C, 35,75; H, 4,16; Cl, 11,76

EJEMPLO 34

Hidrocloruro de 1-dimetilaminocarbonil-2-(3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamido)-2-imidazolina

Etapa A: 2-(3,5-Diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamido)-2-imidazolina

A una solución de isopropóxido sódico preparada a partir de 1,3 g (0,056 átomos-gramo) de sodio en 200 ml de isopropanol se añaden 18,4 g de mono-p-toluensulfonato de 2-aminoimidazolina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante media hora y después se añaden 9,8 g de N-t-butil-3-(3,5-diamino-6-cloropirazincarboniloxi)crotonamida. Al cabo de 1 hora a reflujo, se filtra la mezcla de reacción y la torta del filtro se suspende en 200 ml de agua. Por filtración se obtienen 2,3 g de 2-(3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamido)-2-imidazolina que funde a 236°C y se utiliza en la siguiente etapa sin purificarla más.

Etapa B: Hidrocloruro de 1-dimetilaminocarbonil-2-(3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamido)-2-imidazolina

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, empleando como sustancias reaccionantes 2,3 g de 2-(3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamido)-2-imidazolina, 50 ml de piridina y 0,9 ml de cloruro de dimetilcarbamoilo, se obtiene hidrocloruro de 1-dimetilaminocarbonil-2-(3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamido)-2-imidazolina que funde a 168-70°C después de cristalizar en etanol.

Análisis elemental para $C_{11}H_{15}ClN_8O_2 \cdot HCl$:

Calculado : C, 36,37; H, 4,44; N, 30,85

Encontrado: C, 36,65; H, 4,36; N, 30,53

EJEMPLO 35

Etapa A: 3,5-Diamino-6-cloro-N-[(1-imidazolcarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida

A una solución agitada de 16,1 g (0,07 moles) de N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida en 120 ml de dimetilsulfóxido se agregan 11,4 g (0,07 moles) de 1,1'-carbonyldiimidazol. El producto que se separa se filtra, se lava con dimetilsulfóxido y agua y se seca para dar 23 g (93 %) de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(1-imidazolcarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida que funde a 250°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{10}H_{10}ClN_9O_2$:

Calculado : C, 37,10; H, 3,11; N, 38,95; Cl, 10,95

Encontrado: C, 37,27; H, 3,23; N, 38,40; Cl, 10,80

Etapa B: 3,5-Diamino-6-cloro-N-[(bencilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida

A una suspensión agitada de 3,2 g (0,01 moles) de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(imidazolcarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida en 30 ml de 1-metil-2-pirrolidona se añaden 1,2 ml (0,017 moles) de bencilamina. La mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor de agua durante tres cuartos de hora, durante los cuales la solución se vuelve transparente. Se filtra la solución, se enfría y se trata con 20 ml de agua para precipitar 3,5-diamino-6-cloro-N-[(bencilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida que funde a 135°C después de recrystalizar en etanol.

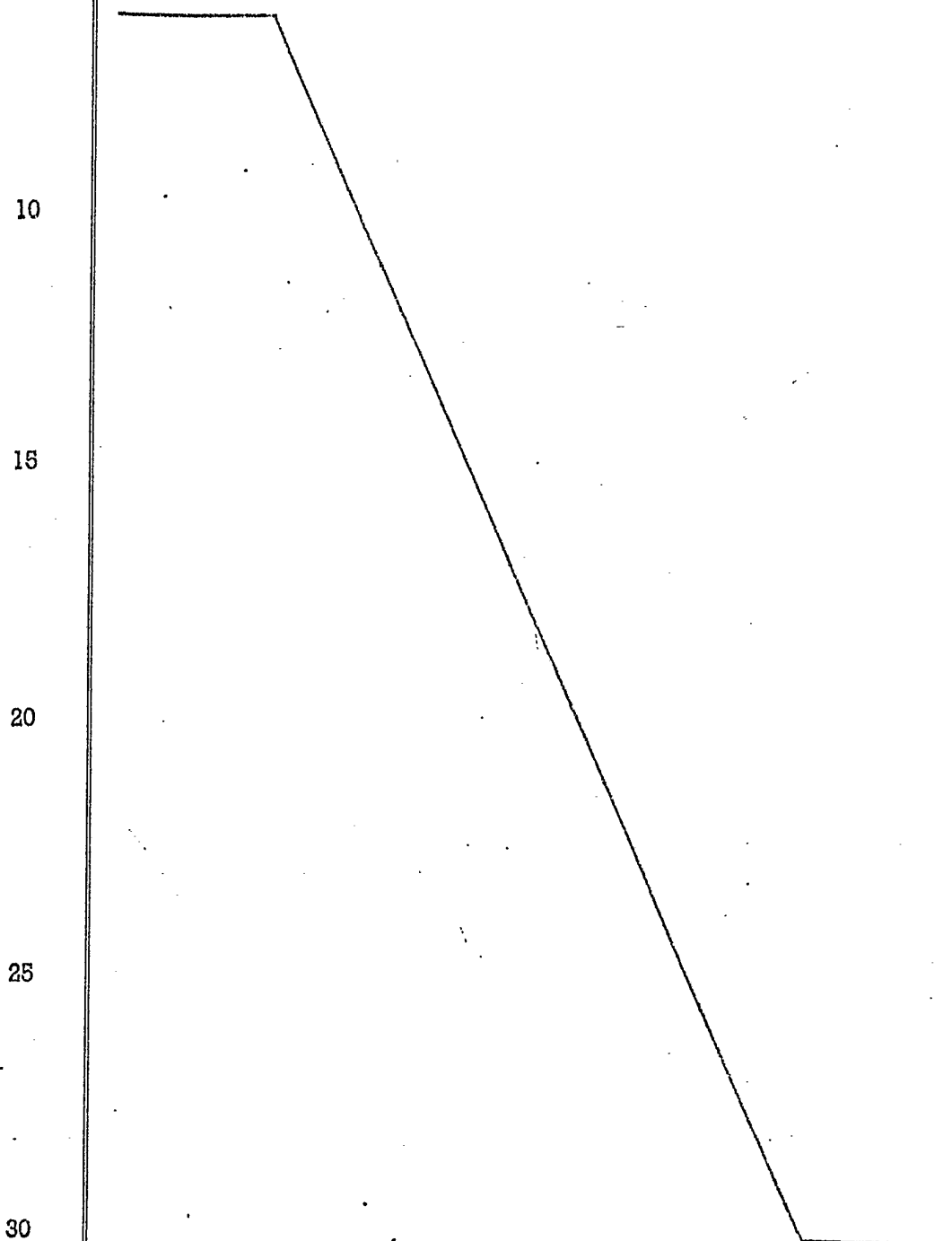
Análisis elemental para $C_{14}H_{15}ClN_8O_2$:

Calculado : C, 46,35; H, 4,17; Cl, 9,77

Encontrado: C, 46,16; H, 4,32; Cl, 9,95

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35, Etapa B, pe-

1 ro empleando las cantidades indicadas de 3,5-diamino-6-clo-
ro-N- [(imidazolcarbonil)amino]aminometilen}-2-pirazincar-
boxamida y la amina indicada en lugar de la amina utilizada
5 en el Ejemplo 35, Etapa B, se obtiene el producto final
apropiado indicado.



1	Cantidad de 3,5-diamino-6-cloro-N- {[(imidazolilcarbonil)aminolamino- metileno]-2-pirazincarboxamida.	Amina	Producto final
5	36 3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(imidazolilcarbonil)aminolamino- metileno]-2-pirazincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	Ciclopropilamina (1,1 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(ciclopropilaminocarbonil)- aminolaminometileno]-2-pirazincarboxamida (2,0 g)} p.f. 218°C C ₁₀ H ₁₃ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 38,41; H, 4,19; N, 35,83 Encontrado : C, 38,57; H, 4,38; N, 35,59
10	37 3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(imidazolilcarbonil)aminolamino- metileno]-2-pirazincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	1,1-Dimetilhidra- zina (1,0 ml)	Hemihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N- {[(dimetilamino)aminocarbonil]aminolaminometileno]-2-pirazincarboxamida (1,3 g)} p.f. 122°C C ₉ H ₁₄ ClN ₉ O ₂ ·½H ₂ O Calculado : C, 33,28; H, 4,66; Cl, 10,92 Encontrado : C, 33,32; H, 4,90; Cl, 10,97
15	38 3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(imidazolilcarbonil)aminolamino- metileno]-2-pirazincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	Hidrocloruro de 1,1,1-trifluoretilamina (1,5 g, 0,01 moles) trietilamina (1,5 ml, 0,01 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(1,1,1-trifluoretil)aminocarbonil]aminolaminometileno]-2-pirazincarboxamida (1,3 g)} p.f. 236°C C ₉ H ₁₀ ClF ₃ N ₈ O ₂ Calculado : C, 30,48; H, 2,84; N, 31,59 Encontrado : C, 30,68; H, 3,00; N, 31,52
20	39 3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(imidazolilcarbonil)aminolamino- metileno]-2-pirazincarboxamida (1,6 g, 0,005 moles)	Hidrocloruro de éster etílico de glicina (0,8 g) trietilamina (0,75 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(etoxiacarbonil)metilaminocarbonil]aminolaminometileno]-2-pirazincarboxamida (1,1 g)} p.f. 219-200°C C ₁₁ H ₁₅ ClN ₈ O ₄ Calculado : C, 36,83; H, 4,21 Encontrado : C, 37,24; H, 4,48
25	40 3,5 g (0,011 moles)	Ciclopropilamina (1,03 g, 0,012 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(ciclopropilaminocarbonil)- aminolaminometileno]-2-pirazincarboxamida (2,1 g)} p.f. 213-215° (desc.) C ₁₂ H ₁₇ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 42,29; H, 5,03; N, 32,88; Cl, 10,40 Encontrado : C, 42,38; H, 5,44; N, 32,25; Cl, 10,45
30	41 3,2 g (0,01 moles)	Furfurilamina (1,2 g, 0,012 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(furfurilaminocarbonil)aminolaminometileno]-2-pirazincarboxamida (1,7 g, 49 %)} p.f. 199-201° (desc.) C ₁₂ H ₁₃ ClN ₈ O ₃ Calculado : C, 40,85; H, 3,71; N, 31,77 Encontrado : C, 40,54; H, 3,70; N, 31,44

		<u>Amina</u>	
1	Cantidad de 3,5-diamino-6-cloro-N- {[(imidazolilcarbonil)amino]amino- metilen}-2-pirazincarboxamida.		
5	36 3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(imidazol-carbonil)amino]aminometilen}-2-pi- razincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	Ciclopropilamina (1,1 ml)	3,5-Diami aminolami p.f. 218 ^c C ₁₀ H ₁₃ ClN Calculado Encontra
10	37 3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(imidazol-carbonil)amino]aminometilen}-2-pi- razincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	1,1-Dimetilhidra zina (1,0 ml)	Hemihidra no)aminoc xamida (1 p.f. 122 ^c C ₉ H ₁₄ ClN ₂ Calculado Encontra
15	38 3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(imidazol-carbonil)amino]aminometilen}-2-pi- razincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	Hidrocloruro de 1,1,1-trifluor- etilamina (1,5 g, 0,011 moles) triethylamina (1,5 ml, 0,011 mo- les)	3,5-Diami carbonil] (1,3 g) p.f. 236 ^c C ₉ H ₁₀ ClF ₃ Calculado Encontra
20	39 3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(imidazol-carbonil)amino]aminometilen}-2-pi- razincarboxamida (1,6 g, 0,005 moles)	Hidrocloruro de éster etílico de glicina (0,8 g) triethylamina (0,75 ml)	3,5-Diami carbonil] (1,1 g) p.f. 219- C ₁₁ H ₁₅ ClN Calculado Encontra
25	40 3,5 g (0,011 moles)	Ciclopentilamina (1,03 g, 0,012 mo- les)	3,5-Diam: aminolam: 57 g)) p.f. 213- C ₁₂ H ₁₇ ClN Calculado Encontra
30	41 3,2 g (0,01 moles)	Furfurilamina (1,2 g, 0,012 mo- les)	3,5-Diam: aminomet: p.f. 199- C ₁₂ H ₁₃ ClN Calculado Encontra

no-6--cloro--N-)amino]amino- oxamida.	Amina	Producto final
-[(imidazol- etilen)-2-pi-	Ciclopropilamina (1,1 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N-[[ciclopropilaminocarbonil)- amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (2,0 g) p.f. 218°C C ₁₀ H ₁₃ ClN ₈ O ₂ : Calculado : C, 38,41; H, 4,19; N, 35,83 Encontrado: C, 38,57; H, 4,38; N, 35,59
-[(imidazol- etilen)-2-pi-	1,1-Dimetilhidra- zina (1,0 ml)	Hemihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N- { [(dimetilami- no)aminocarbonil] amino]aminometilen}-2-pirazincarbo- xamida (1,3 g) p.f. 122°C C ₉ H ₁₄ ClN ₉ O ₂ · ½H ₂ O: Calculado : C, 33,28; H, 4,66; Cl, 10,92 Encontrado: C, 33,32; H, 4,90; Cl, 10,97
-[(imidazol- etilen)-2-pi-	Hidrocloruro de 1,1,1-trifluor- etilamina (1,5 g, 0,011 moles) triethylamina (1,5 ml, 0,011 mo- les)	3,5-Diamino-6-cloro-N- [[(1,1,1-trifluoretil) amino- carbonil] amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,3 g) p.f. 236°C C ₉ H ₁₀ ClF ₃ N ₈ O ₂ : Calculado : C, 30,48; H, 2,84; N, 31,59 Encontrado: C, 30,68; H, 3,00; N, 31,52
-[(imidazol- etilen)-2-pi-	Hidrocloruro de éster etílico de glicina (0,8 g) triethylamina (0,75 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N- [[(etoxicarbonil)metilamino- carbonil] amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,1 g) p.f. 219-20°C C ₁₁ H ₁₅ ClN ₈ O ₄ : Calculado : C, 36,83; H, 4,21 Encontrado: C, 37,24; H, 4,48
	Ciclopentilamina (1,03 g, 0,012 mo- les)	3,5-Diamino-6-cloro-N- [(ciclopentilaminocarbonil)- amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (2,1 g, 57 %) p.f. 213-215° (desc.) C ₁₂ H ₁₇ ClN ₈ O ₂ : Calculado : C, 42,29; H, 5,03; N, 32,88; Cl, 10,40 Encontrado: C, 42,38; H, 5,44; N, 32,25; Cl, 10,45
	Furfurilamina (1,2 g, 0,012 mo- les)	3,5-Diamino-6-cloro-N- [(furfurilaminocarbonil) amino]- aminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,7 g, 49 %) p.f. 199-201° (desc.) C ₁₂ H ₁₃ ClN ₈ O ₃ : Calculado : C, 40,86; H, 3,71; N, 31,77 Encontrado: C, 40,54; H, 3,70; N, 31,44

		Cantidad de 3,5-diamino-6-cloro-N- (imidazolilcarbonil)amino - aminometilen -2-pirazincarboxamida.	Amina	
1				
	<u>Ej.</u>			
	42	3,2 g (0,01 moles)	Hidrocloruro de propargilamina (1,1 g, 0,012 moles) triethylamina (1,25 g, 0,012 moles)	3,5-Diaminolanil p.f. 193 $C_{10}H_{11}Cl$ Calculada Encontrada
5				
	43	3,2 g (0,01 moles)	Hidrocloruro de ciclopropilmetilamina (1,3 g, 0,012 moles) triethylamina (1,25 g, 0,012 moles)	3,5-Diaminolanil)amir 31 % p.f. 210 $C_{11}H_{15}Cl$ Calculada Encontrada
10				
	44	3,2 g (0,01 moles)	Hidrocloruro de ciclobutilamina (1,3 g, 0,012 moles) triethylamina (1,25 g, 0,012 moles)	3,5-Diaminolanil 34 % p.f. 210 $C_{11}H_{15}Cl$ Calculada Encontrada
15				
	45	3,2 g (0,01 moles)	Hidrocloruro de metoxiamina (1,0 g, 0,012 moles) triethylamina (1,25 g, 0,012 moles)	3,5-Diaminometil p.f. 220 $C_8H_{11}Cl$ Calculada Encontrada
20				
	46	3,2 g (0,01 moles)	Hidrocloruro de 2-adamantamina (2,06 g, 0,011 moles) triethylamina (1,5 ml, 0,011 moles)	Acetato carbonil (660 mg) p.f. 120 $C_{19}H_{27}Cl$ Calculada Encontrada
25				
	47	3,2 g (0,01 moles)	4-aminopiridina (1,04 g, 0,011 moles)	3,5-Diaminolanil p.f. 23 $C_{12}H_{12}Cl$ Calculada Encontrada
30				

6-cloro-
amino -
carboxami

Amina	Producto final
Hidrocloruro de propargilamina (1,1 g, 0,012 moles) triethylamina (1,25 g, 0,012 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N-[[propargilaminocarbonil]amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (1,6 g, 52 %) p.f. 193-198° (desc.) $C_{10}H_{11}ClN_3O_2$: Calculado : C, 38,66; H, 3,57; N, 36,07 Encontrado : C, 38,36; H, 3,60; N, 35,98
Hidrocloruro de ciclopropilmetilamina (1,3 g, 0,012 moles) triethylamina (1,25 g, 0,012 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N-[[ciclopropilmetilaminocarbonil]amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (1,0 g, 31 %) p.f. 210-212° (desc.) $C_{11}H_{15}ClN_3O_2$: Calculado : C, 40,42; H, 4,63; N, 34,30 Encontrado : C, 40,30; H, 4,57; N, 33,83
Hidrocloruro de ciclobutilamina (1,3 g, 0,012 moles) triethylamina (1,25 g, 0,012 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N-[[ciclobutilaminocarbonil]amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (1,1 g, 34 %) p.f. 219-221° (desc.) $C_{11}H_{15}ClN_3O_2$: Calculado : C, 40,43; H, 4,63; N, 34,30 Encontrado : C, 40,74; H, 4,90; N, 33,98
Hidrocloruro de metoxiamina (1,0 g, 0,012 moles) triethylamina (1,25 g, 0,012 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N-[[metoxiaminocarbonil]amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (1,5 g, 50 %) p.f. 220° (desc.) $C_8H_{11}ClN_3O_3$: Calculado : C, 31,74; H, 3,66; N, 37,02; Cl, 11,71 Encontrado : C, 32,43; H, 3,82; N, 37,14; Cl, 11,50
Hidrocloruro de 2-adamantamina (2,06 g, 0,011 moles) triethylamina (1,5 ml, 0,011 moles)	Acetato de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[2-adamantaminocarbonil]amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (660 mg de AcOH) p.f. 129-33°C $C_{19}H_{27}ClN_3O_4 \cdot C_2H_4O_2$: Calculado : C, 48,87; H, 5,83; N, 24,00 Encontrado : C, 48,52; H, 5,88; N, 24,00
4-aminopiridina (1,04 g, 0,011 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N-[[4-piridilaminocarbonil]amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida, (370 mg) p.f. 230-2°C $C_{12}H_{12}ClN_3O_2$: Calculado : C, 41,21; H, 3,46; N, 36,04; Cl, 10,14 Encontrado : C, 40,24; H, 3,77; N, 36,19; Cl, 10,50

	Cantidad de 3,5-diamino-6-cloro-N- N- <u>[[imidazolilcarbonil)amino]- aminometilen]-2-pirazinocarboxa- mida</u>		<u>Amina</u>	
1	<u>Ej.</u>			
5	48	3,24 g (0,01 moles)	Hidrocloruro de 2-aminometil-4-t-butil-6-yodofenol (3,76 g, 0,011 moles) trietilamina (1,5 ml, 0,011 moles)	Solva no-6- cilar carbo p.f. C ₁₈ H ₁₇ Calc Enco
10	49	3,2 g (0,01 moles)	Alilamina (630 mg, 0,011 moles) dimetilformamida (en lugar de 1-metil-2-pirrolidinona) (30 ml)	3,5- amin p.f. C ₁₀ H ₁₁ Calc Enco
15	50	1,6 g (0,005 moles)	NH ₄ OH (1 ml, 0,015 moles)	3,5- meti p.f. C ₇ H ₉ Calc Enco
20	51	3,2 g (0,01 moles)	1-metilpropilamina (1,2 ml)	Hemi prop carb p.f. C ₁₁ H ₁₅ Calc Enco
25	52	3,2 g (0,01 moles)	2-metilpropilamina (1,2 ml)	3,5- nil (2, p.f. C ₁₁ H ₁₅ Calc Enco
30	53	1,62 g (0,005 moles)	1-adamantamina (0,83g 0,0055 moles) N-metil-2-pirrolidona (20 ml)	Hem man carb p.f. C ₁₇ H ₂₃ Calc Enco

6-cloro-
amino]-
arboxa-

Amina	Producto final
Hidrocloruro de 2-aminometil-4-t-butil-6-yodofenol (3,76 g, 0,011 moles) trietilamina (1,5 ml, 0,011 moles)	Solvato de N-metil-2-pirrolidinona de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[[(2-hidroxi-3-yodo-5-t-butil)encilaminocarbonil] amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (2,87 g) p.f. 171-3°C $C_{18}H_{22}ClN_8O_3 \cdot C_5H_9NO$ Calculado : C, 41,86; H, 4,73; Cl, 5,37 Encontrado : C, 42,10; H, 4,85; Cl, 5,38
Alilamina (630 mg, 0,011 moles) dimetilformamida (en lugar de 1-metil-2-pirrolidinona) (30 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N-[[alilaminocarbonil] amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (910 mg) p.f. 203-4°C $C_{10}H_{13}ClN_8O_2$ Calculado : C, 38,41; H, 4,19; Cl, 11,34 Encontrado : C, 38,11; H, 4,27; Cl, 11,45
NH_4OH (1 ml, 0,015 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N-[[aminocarbonil] amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (710 mg) p.f. ~ 300°C $C_7H_9ClN_8O_2$ Calculado : C, 30,84; H, 3,33; Cl, 13,00 Encontrado : C, 30,53; H, 3,60; Cl, 13,11
1-metilpropilamina (1,2 ml)	Hemihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[1-metilpropilaminocarbonil] amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (2,0 g) p.f. 192°C $C_{11}H_{17}ClN_8O_2 (+ \frac{1}{2}H_2O)$ Calculado : C, 39,11; H, 5,37; N, 33,18; Cl, 10,50 Encontrado : C, 39,61; H, 5,05; N, 33,61; Cl, 10,33
2-metilpropilamina (1,2 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N-[[2-metilpropilaminocarbonil] amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (2,0 g) p.f. 212°C $C_{11}H_{17}ClN_8O_2$ Calculado : C, 40,18; H, 5,21; N, 34,08 Encontrado : C, 40,28; H, 5,34; N, 33,79
1-adamantamina (0,83g 0,0055 moles) N-metil-2-pirrolidona (20 ml)	Hemisesquihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[1-adamantilaminocarbonil] amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (215 mg, 10 %) p.f. 147-52°C $C_{17}H_{23}ClN_8O_2 \cdot 3/4H_2O$ Calculado : C, 48,58; H, 5,87; N, 26,66 Encontrado : C, 48,60; H, 5,93; N, 26,71

1	Cantidad de 3,5-diamino-6-cloro-N-((imidazolilcarbonil)amino)aminometileno-2-pirazinocarboxamida.	Amina	Producto final
54	3.2 g (0,01 moles)	Etanolamina (1,5 ml)	3,5-diamino-6-cloro-N-((2-hidroxi-etil)aminocarbonyl)aminometileno-2-pirazinocarboxamida (2,5 g) p.f. 209°C C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₃ Calculado : C, 34,13; H, 4,14; N, 35,38 Encontrado: C, 34,23; H, 4,56; N, 35,16

5

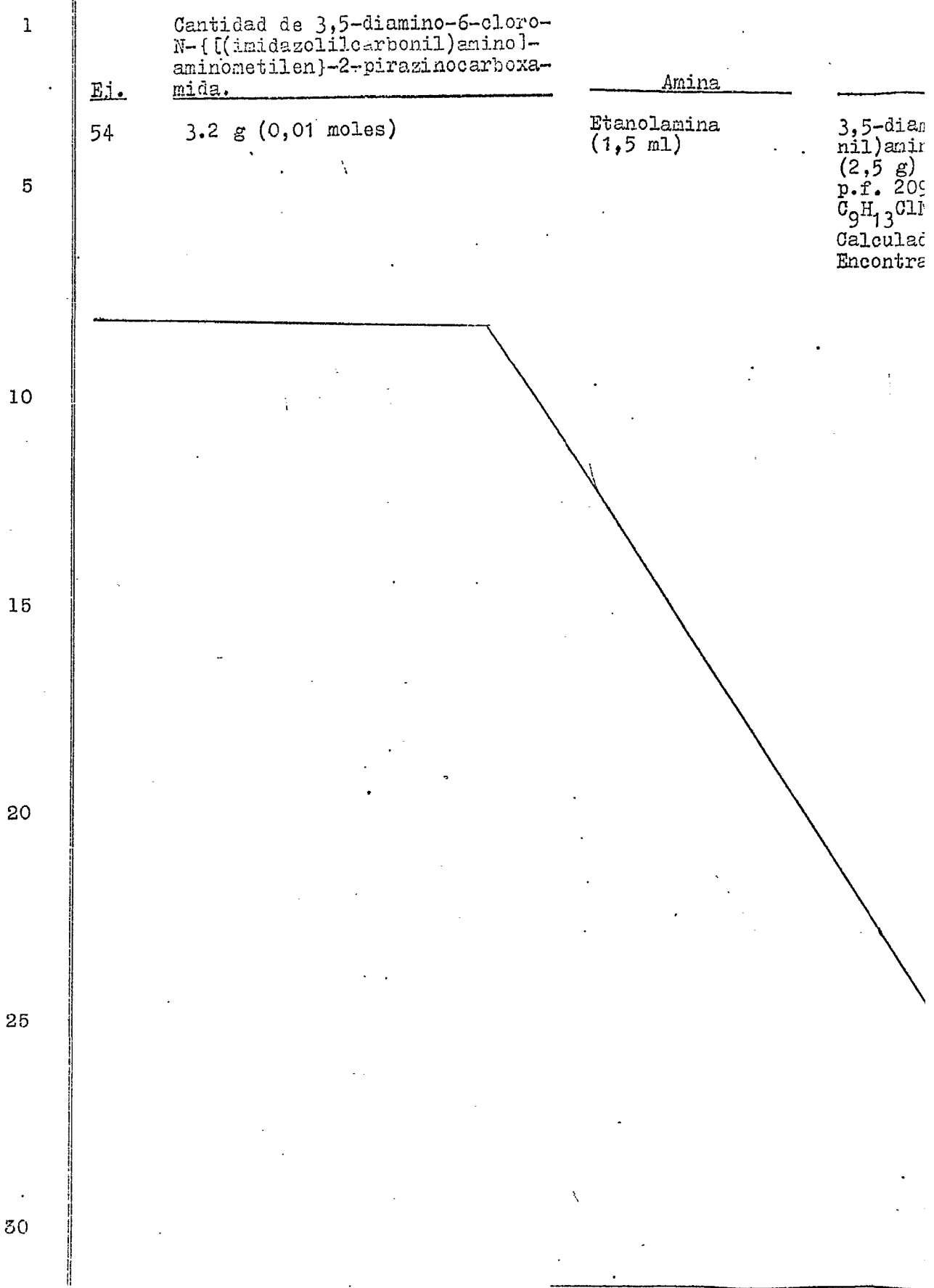
10

15

20

25

30



Ej.	Cantidad de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[imidazolilcarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazinocarboxamida.	Amina	3,5-dianil)amir (2,5 g) p.f. 209 C ₉ H ₁₃ Cl Calculad Encontra
54	3.2 g (0,01 moles)	Etanolamina (1,5 ml)	

-6-cloro-
amino]-
carboxa-

<u>Amina</u>	<u>Producto final</u>
Etanolamina (1,5 ml)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(2-hidroxi-etilaminocarbo- nil)aminometilen]-2-pirazincarboxamida (2,5 g) p.f. 209°C $C_9H_{13}ClN_8O_3$: Calculado : C, 34,13; H, 4,14; N, 35,38 Encontrado: C, 34,23; H, 4,56; N, 35,16

EJEMPLO 55

3,5-Diamino-6-fluor-N-[(isopropilaminocarbonil)amino]amino-
metilen)-2-pirazincarboxamida

Etapa A: 3,5 Diamino-6-fluorpirazinoato de metilo

En un reactor enfriado a -78°C en un baño de acetona y hielo seco se introducen 6 g de 3,5-diaminopirazinoato de metilo y 70 ml de fluoruro de hidrógeno líquido. A través de la solución se hace pasar durante 5,5 horas, a -78°C , una corriente de una mezcla de fluor-helio (1:4 en volumen), seguida de una intensa corriente de nitrógeno para separar el disolvente. El residuo de reacción se trata con 60 ml de ácido clorhídrico concentrado, se evapora a sequedad, se disuelve en 75 ml de agua y se neutraliza con hidróxido sódico acuoso para dar 5 g de 3,5-diamino-6-fluorpirazinoato de metilo que se purifica por sublimación ($140-50^{\circ}\text{C}$, 0,05 mm Hg) y recristalización en 2-propanol.

Análisis elemental para $\text{C}_6\text{H}_7\text{FN}_4\text{O}_2$:

Calculado : C, 38,71; H, 3,79; N, 30,10; F, 10,21

Encontrado: C, 38,49; H, 3,58; N, 29,96; F, 10,45

Etapa B: N-Amidino-3,5-diamino-6-fluor-2-pirazincarboxamida

A una solución agitada de 1,45 g de metóxido sódico en 25 ml de metanol se añaden 3,0 g de hidrocloreuro de guanidina. Al cabo de un cuarto de hora, el cloruro sódico que se separa se filtra, la solución de guanidina se destila a 6 ml, se trata con 960 mg del 3,5-diamino-6-fluorpirazinoato de metilo y se calienta en un baño de vapor durante 5 minutos. Por trituración de la mezcla de reacción con agua se obtienen 600 mg de N-amidino-3,5-diamino-6-fluor-2-pirazincarboxamida que funde a 233°C después de reprecipitar en ácido clorhídrico acuoso con hidróxido sódico acuoso.

1

Análisis elemental para $C_6H_8FN_7O$:

Calculado : C, 33,80; H, 3,78; F, 8,91

Encontrado: C, 33,97; H, 3,91; F, 9,18

Etapa C: 3,5-Diamino-6-fluor-N-[(1-imidazolcarbonil)amino]aminometilen)-2-pirazincarboxamida

5

A una solución agitada de 3,0 g. de N-amidino-3,5-diamino-6-fluor-2-pirazincarboxamida en 30 ml de dimetilsulfóxido se añaden 2,3 g de 1,1-carbonildiimidazol. La mezcla de reacción se agita durante media hora, durante la cual se separa 3,5-diamino-6-fluor-N-[(1-imidazolcarbonil)amino]aminometilen)-2-pirazincarboxamida; después se filtra y se lava con dimetilsulfóxido, agua y acetona, p.f. 227-30°C.

10

Análisis elemental para $C_{10}H_{10}FN_9O_2$:

Calculado : C, 39,09; H, 3,28; N, 41,03

Encontrado: C, 39,18; H, 3,32; N, 40,14

15

EJEMPLO 56.

3,5-Diamino-6-fluor-N-[(isopropilaminocarbonil)amino]aminometilen)-2-pirazincarboxamida

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54, Etapa B, pero empleando 1,3 g de 3,5-diamino-6-fluor-N-[(imidazolcarbonil)amino]aminometilen)-2-pirazincarboxamida y 0,45 ml de isopropilamina en lugar de los correspondientes reactivos del Ejemplo 54, Etapa B, se obtiene 3,5-diamino-6-fluor-N-[(isopropilaminocarbonil)amino]aminometilen)-2-pirazincarboxamida. Rendimiento: 600 mg, p.f. 221°C.

25

Análisis elemental para $C_{10}H_{15}FN_8O_2$:

Calculado : C, 40,27; H, 5,07; N, 37,57

Encontrado: C, 39,98; H, 5,07; N, 37,14

30

EJEMPLO 57

Preparación de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[etilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida

Etapa A: 3-Amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[1-imidazolcarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida

Una solución de 42 g (0,154 moles) de N-amidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida en 300 ml de dimetilsulfóxido se trata con 25 g (0,154 moles) de carbonildiimidazol y se agita durante media hora a 25°C. La mezcla de reacción se trata con 500 ml de agua de hielo y la 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[1-imidazolcarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida que se separa se filtra, se lava con agua e isopropanol y se seca, p.f. 191°C.

Etapa B: 3-Amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[etilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida

Se calienta a 95°C durante media hora, una mezcla de 18,25 g (0,05 moles) de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[1-imidazolcarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida y 2,7 g (0,06 moles) de etilamina en 150 ml de 1-metil-2-pirrolidinona, se filtra y el filtrado se diluye lentamente con 350 ml de agua para precipitar 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[etilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida que funde a 148-150°C.

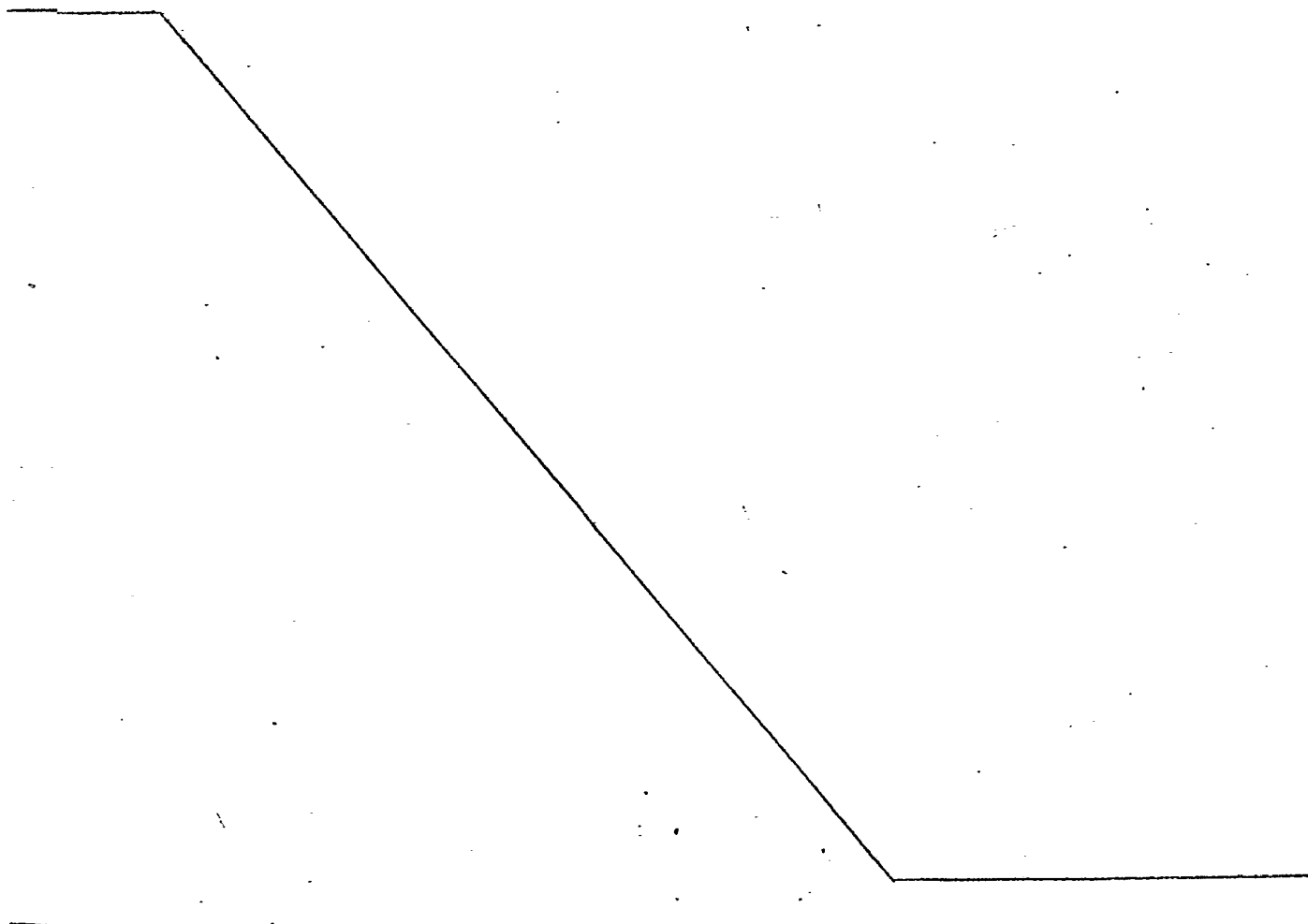
Análisis elemental para $C_{12}H_{19}ClN_8O_2$:

Calculado : C, 42,04; H, 5,59; N, 32,69

Encontrado: C, 41,83; H, 5,71; N, 32,59

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57, Etapa B, pero empleando las siguientes cantidades de los principales reactivos en lugar de los correspondientes reactivos del Ejemplo 57, Etapa B, se obtiene el producto final apropiado indicado.

<u>Amina</u>	<u>Producto final</u>
- Isopropilamina (0,708 g, 0,012 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[isopropilaminocarbonyl)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida, p.f. 127-132°C
Etilamina (0,54 g, 0,012 moles)	Monohidrato de hidrocioruro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[etilaminocarbonyl)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida, p.f. 224-255°C
- Isopropilamina (0,708 g, 0,012 moles)	Monohidrato de hidrocioruro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[isopropilaminocarbonyl)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida, p.f. 215-218°C
n-propilamina (0,708 g, 0,012 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[[n-propilaminocarbonyl)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida, p.f. 220-221°C.



EJEMPLO 61-A

Hidrato de dihidrocloruro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[carboximetilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida

Etapa A: Hemidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[t-butoxicarbonilmetilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida

Una mezcla de 4,8 g (0,015 moles) de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[imidazolincarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida, 2,9 g de hidrocloreuro de éster t-butílico de glicina, 2,25 ml de trietilamina y 120 ml de N-metil-2-pirrolidinona se calienta a 95°C durante media hora, se filtra y se trata con 140 g de hielo para precipitar 5,2 g de hemihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[t-butoxicarbonilmetilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida.

Análisis elemental para $C_{13}H_{19}ClN_8O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$:

Calculado : C, 39,44; H, 5,09; N, 28,31

Encontrado: C, 29,19; H, 5,09; N, 28,05

Etapa B: Hidrato de dihidrocloruro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[carboximetilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida

En un matraz de fondo redondo, de 500 ml de capacidad, se mezclan 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y 2 g de hemihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[t-butoxicarbonilmetilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida y se calienta con agitación en un baño de vapor durante 10 minutos, durante cuyo tiempo se observa el desprendimiento de isobutileno. Se filtra la mezcla de reacción caliente y el hidrato de dihidrocloruro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[carboximetilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida se recoge y seca en una cabina de vapor de agua, fun-

1 diendo a 252°C (desc.).

Análisis elemental para $C_9H_{11}ClN_8O_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$:

Calculado : C, 25,64; H, 3,59; N, 26,58; Cl, 25,22

Encontrado: C, 25,92; H, 3,87; N, 26,39; Cl, 25,20

5

EJEMPLO 62

Comprimidos conteniendo 50 mg de ingrediente activo

Por comprimido, mg

Monohidrato de hidrocloreuro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[etilaminocarbo-
nil)-amino]aminometilen]-2-pirazin-
carboxamida

50

10

Fosfato cálcico dibásico

200

Etilcelulosa (como solución al 5 %
en etanol)

5

Granulado sin mezclar

255

Añadir:

15

Almidón de maíz

14

Estearato magnésico

1

270

20 Instrucciones: Mezclar el ingrediente activo anterior y el fosfato cálcico y reducir a un polvo del nº 60 de los tamices estadounidenses. Granular con Ethocel en alcohol y pasar el granulado húmedo a través de un tamiz del nº 10. Secar el granulado a 110°F (43°C) durante 12-18 horas. Moler en seco hasta un polvo del nº 20. Incorporar la "adición" y comprimir en tabletas de 270 mg cada una.

25

EJEMPLO 63

Cápsula llenada en seco conteniendo 50 mg de ingrediente activo

Por cápsula, mg

30 Monohidrato de hidrocloreuro de 3,5-diami-
no-6-cloro-N-[[isopropilaminocarbonil)-
amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida

50

1	Lactosa	273
	Estearato magnésico	<u>2</u>
	Polvos mezclados	325

5 Mezclar el ingrediente activo anterior, la lactosa y el estearato magnésico y reducir a un polvo del nº 60. Encapsular e introducir 325 mg en cápsulas del nº 2.

Las formulaciones anteriores pueden emplearse para preparar comprimidos o cápsulas de otros nuevos compuestos de esta invención, antes descritos.

10

EJEMPLO 64

Dosis combinada en cápsulas llenadas en seco

	<u>Por cápsula, mg</u>
3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N- {(etilaminocarbonil)amino}aminometi- len)-2-pirazincarboxamida	50
15 Estearato magnésico	2
Lactosa	<u>223</u>
Polvos mezclados	275

20 Mezclar todos los ingredientes anteriores, reducir a un polvo del nº 60 y encapsular introduciendo 275 mg en cápsulas del nº 2.

25 Los ejemplos anteriores describen la preparación de ciertos compuestos que son ilustrativos de los nuevos compuestos de esta invención y ciertas dosis específicas adecuadas para la administración de los nuevos compuestos, entendiéndose que la invención no está limitada a los compuestos específicos descritos en los ejemplos ni a las condiciones específicas de reacción descritas para la preparación de estos compuestos ni a los ingredientes específicos incluidos en los preparados farmacéuticos sino que abarca variaciones

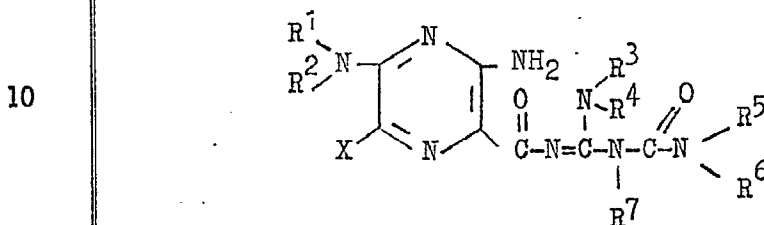
30

1 y modificaciones comprendidas dentro de los límites de las reivindicaciones del apéndice.

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

5 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de nuevas pirazincarboxamidas de fórmula:



donde

- 15 R¹ es hidrógeno,
alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
alquenilo inferior de 2 a 3 átomos de carbono;
- 20 R² es hidrógeno,
alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono;
- R¹ y R² pueden estar unidos para formar con el átomo de nitrógeno al que están enlazados un anillo heterocíclico de 3 a 6 átomos de carbono;
- 25 o un anillo heterocíclico con un átomo de nitrógeno adicional además del átomo de nitrógeno al que están unidos R¹ y R²;
- R³ es hidrógeno,
alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono en el núcleo;
- 30

- 1 R^4 es hidrógeno,
alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono en el
núcleo;
- 5 R^3 y R^4 pueden estar unidos para formar un anillo he-
terocíclico con el átomo de nitrógeno al que es-
tán enlazados, conteniendo dicho anillo de 4 a 6
átomos de carbono;
- 10 R^5 es hidrógeno,
alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono en el nú-
cleo,
fenilo o fenilo sustituido,
aralquilo,
- 15 haloalquilo inferior, alquilamino inferior, dial-
quilamino inferior, alquenilo inferior, alquinilo
inferior, un anillo heterocíclico, heterociclo-
alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxialqui-
lo inferior,
- 20 alcoxi(inferior)carbonilo o carboxi-alquilo in-
ferior;
- 25 R^6 es hidrógeno,
alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono en el nú-
cleo;
- R^5 y R^6 pueden estar unidos para formar con el átomo
de nitrógeno al que están enlazados un anillo he-
terocíclico de 3 a 6 átomos de carbono;
- 30 R^5 y R^6 también pueden estar unidos para formar con el
átomo de nitrógeno al que están enlazados un ani-

1

llo heterocíclico que contiene átomos adicionales de oxígeno o nitrógeno además del átomo de nitrógeno al que están unidos R⁵ y R⁶;

R⁷ es hidrógeno,

5

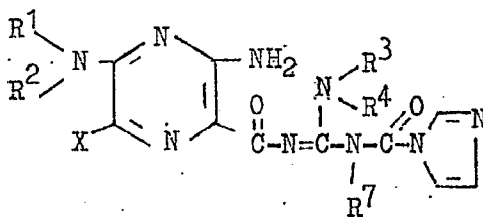
alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono;

R³ y R⁷ pueden estar unidos para formar un puente alquilenico de 2 a 3 átomos de carbono;

X es halógeno;

10

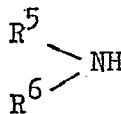
cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



15

donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁷ son los definidos anteriormente, con una amina de fórmula

20



donde R⁵ y R⁶ son los definidos anteriormente.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde X es cloro.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde se hace reaccionar 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N- { [(imidazolcarbonyl)amino]aminometilen}-2-pirazincarboxamida con etilamina formando así 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N- { [(etilaminocarbonyl)amino]aminometilen}-2-pirazincarboxamida.

30

1

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PIRAZINCARBOXAMIDAS.

5

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

Madrid, 10 de Diciembre de 1976

BERNARDO UNGRIA

R.P.



10

15

20

25

30