

20 JUL. 1978

(19) ES

(11)

NUM. 465742

(10) A1

(21)

(22)

FECHA DE PRESENTACION

2-1-1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
640.803	15-12-1975	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.
(Como divisional de la solicitud de patente de invención Nº 454.160 de fecha 10-12-1976).

(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

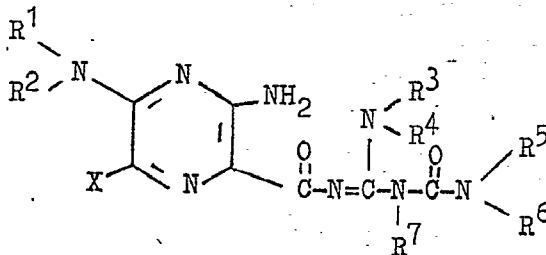
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a nuevas pirazincarboxamidas y a procedimientos para su preparación. Las pirazincarboxamidas son excelentes agentes eukalémicos que poseen propiedades diuréticas y natriuréticas.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

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



Fórmula I

donde

R¹ es hidrógeno,

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;

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;

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

5

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,

15

alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, isopropilo, butilo y n-pentilo y 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 C₁-C₅ o halógeno,
aralquilo como bencilo o fenetilo,
haloalquilo inferior (C₁₋₅) 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 eto-
xicarbonilmetilo,
carboxialquilo inferior como carboximetilo,
alcoxi inferior como metoxi,
15 hidroxialquilo inferior como hidroxietilo,
donde el radical alquilo en los grupos anteriores
para R⁵ donde aparece contiene de 1 a 5 átomos de
carbono;
R⁶ 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 nú-
cleo como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo
y adamantilo;
25 R⁵ y R⁶ pueden estar unidos para formar un anillo hete-
rocíclico de 3 a 6 átomos de carbono con el átomo de
nitrógeno al que están enlazados;
R⁵ y R⁶ también pueden estar unidos para formar un ani-
llo heterocíclico con el átomo de nitrógeno al que es-
30 tán enlazados, conteniendo dicho anillo heterocíclico

1 átomos adicionales de oxígeno o de nitrógeno además
del átomo de nitrógeno al que están enlazados R^5 y R^6 ,
para formar un anillo de piperidina o de morfolina;
 R^7 es hidrógeno,

5 alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono como me-
tilo, etilo, isopropilo, butilo o n-pentilo;
 R^3 y R^7 pueden estar unidos para formar un puente alqui-
lénico 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:

R^1 es hidrógeno,

R^2 es hidrógeno, o alquilo inferior de 1 a 3 átomos de car-
bono pero especialmente isopropilo,

20 R^3 es hidrógeno,

R^4 es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbo-
no pero especialmente metilo,

R^5 es hidrógeno,

25 R^6 es hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 3 átomos de car-
bono pero especialmente isopropilo o etilo,

R^7 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 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 un aumento de la excreción de potasio que con frecuencia

25

30

1 da lugar a una debilidad muscular. Los compuestos de esta in-
vención combinan en un solo agente las ventajas de una com-
5 binación de las pirazinoilguanidinas diuréticas conocidas de
la patente estadounidense 3.313.813 que disminuyen el pota-
sio 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 mien-
tras que producen una mayor eliminación renal de los iones
sodio y del agua, que es la característica deseable del diu-
10 rético.

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 sa-
les 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 ise-
tiónico. Como ya se ha dicho, estas sales se consideran in-
cluídas en la invención.

Los productos de esta invención pueden ser administra-
dos a los pacientes (humanos y animales) en forma de píldo-
20 ras, tabletas, cápsulas, elixires, preparados inyectables y
similares. Pueden ser administrados por vía oral o parente-
ral o por cualquier otro método factible como los conocidos
por los expertos en la técnica, por ejemplo por vía intra-
25 venosa o en forma de supositorios y similares.

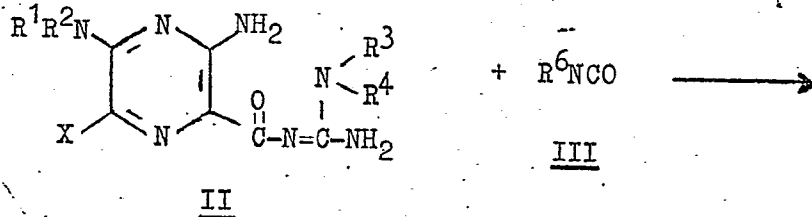
El tipo de formulación a administrar puede estar cons-
tituído por uno o más de los compuestos de esta invención
como único ingrediente activo esencial de la formulación far-
macéutica. Las formulaciones son simplemente combinaciones
30 del ingrediente activo mencionado con vehículos farmacéuti-

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

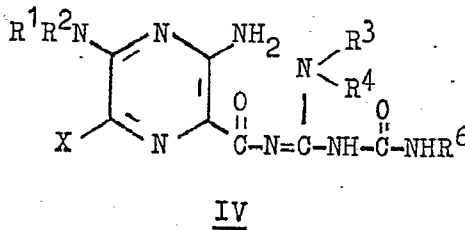
5 Los compuestos de esta invención son ventajosamente ad-
ministrados a una dosis comprendida aproximadamente entre
5 mg y 1 g al día o una dosis algo mayor o menor, a discre-
ción del médico, preferiblemente en cantidades subdivididas
siguiendo un régimen de 2 a 4 veces al día y todavía mejor
a una 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:

20



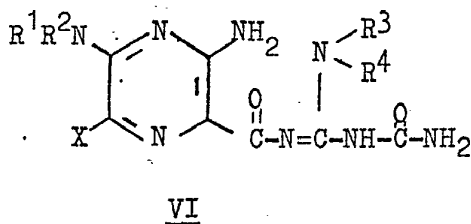
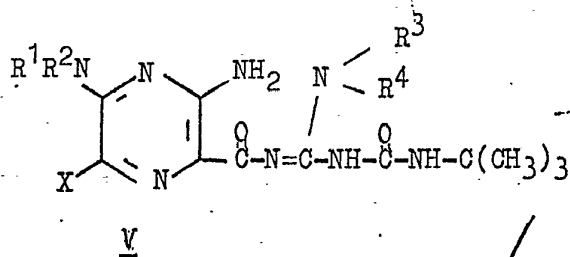
25



30

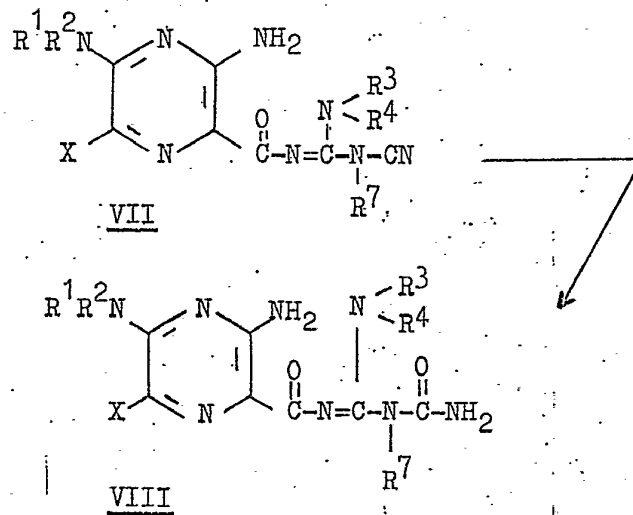
1 que implica una reacción de una pirazinoilguanidina con un
isocianato sustituido para producir el producto deseado. La
reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente inerte,
preferiblemente un disolvente como dimetilformamida o
5 dimetilsulfóxido, a una temperatura comprendida aproximada-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

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



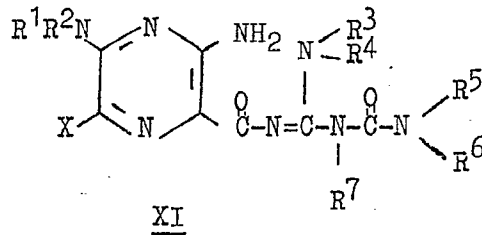
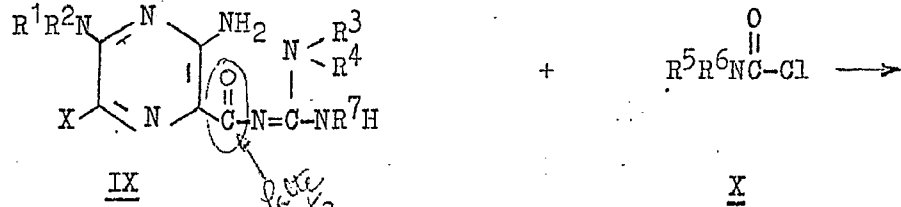
1 El compuesto V es pirolizado para formar el producto de-
seado. La pirólisis se efectúa generalmente calentando el
compuesto V con ácido concentrado, tal como HCl concentra-
do, para eliminar isobuteno. Después el producto deseado
5 se aísla de la mezcla de reacción por procedimientos conoci-
dos.

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



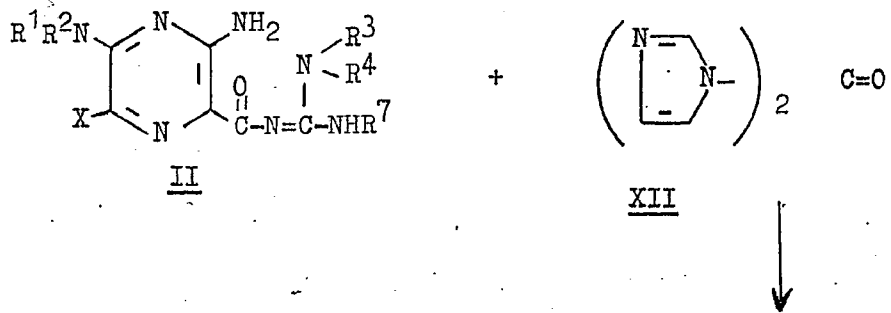
20 En este esquema de reacción, una cianoguanidina se hi-
droliza a la amida deseada. La hidrólisis se lleva a cabo
haciendo reaccionar la cianoguanidina con un ácido concen-
trado tal como ácido sulfúrico concentrado, a una temperatu-
ra comprendida aproximadamente entre la ambiente y 60° y du-
rante un tiempo de 1 a 24 horas aproximadamente. Después se
25 aísla el producto deseado de la mezcla de reacción por pro-
cedimientos conocidos.

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



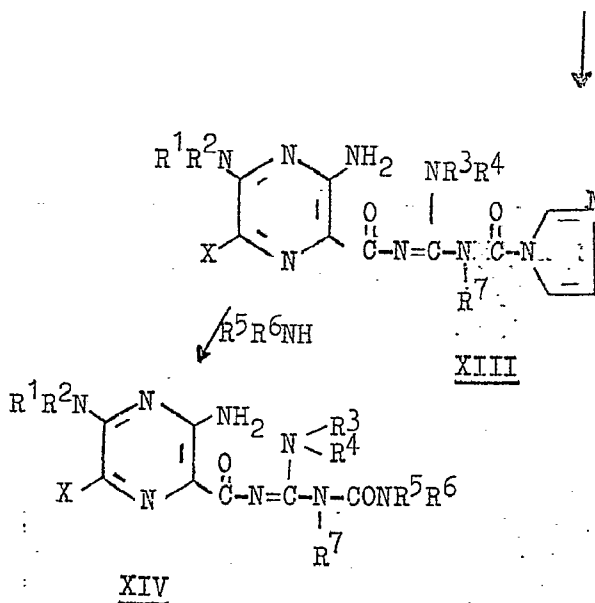
15 Este procedimiento implica la reacción de una pirazi-
noilguanidina con un cloruro de carbamoilo sustituido. La
reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, como pi-
ridina o dimetilformamida, a una temperatura comprendida
aproximadamente entre la ambiente y la de reflujo del disol-
vente particular 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:



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 hidrocloreuro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[etilaminocarbonil]aminometilen]-2-pirazincarcboxamida

10 Se tratan gota a gota 9,16 g (0,04 moles) de N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarcboxamida disueltos en 240 ml de N,N-dimetilformamida con 3,16 g (0,044 moles) de 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 precipitar la 3,5-diamino-6-cloro-N-[[etilaminocarbonil]aminometilen]-2-pirazincarcboxamida. Se obtienen 6,80 g del monohidrato del hidrocloreuro 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.

15 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



Ed.	Pirazincarboxamida	Isocianato sustituido	Producto final v. análisis
1	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 hidrocloreto de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(isopropilaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (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.
5	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)	Hidrocloreto de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(ciclohexilaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (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
10	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 hidrocloreto de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(metilaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (6,71 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
15	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)	Hidrocloreto de 3-amino-5-dimetilamino-6-cloro-N-[(isopropilaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (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
20	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 hidrocloreto de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(hexilaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (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
25	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-bromo-N-[(isopropilaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (2,8 g) p.f. 201-3 °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
30			

1

Ej. Pirazincarboxamida Isocianato sustituido

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)

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)

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)

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)

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)

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)

Isocianato sustituido	Producto final y análisis
Isocianato de isopropilo (1,87 g, 0,022 moles)	Monohidrato de hidrocloreuro 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)	Hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[metilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (6,71 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)	Hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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-propilaminocar-
bonil)amino]aminometilen}-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 mi-
nutos, a 90°C. La solución se calienta a 90°C durante 1 ho-
ra, se filtra y se vierte en 150 ml de agua para precipi-
tar 3,5-diamino-6-cloro-N-[(propilaminocarbonil)amino]ami-
nometilen}-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

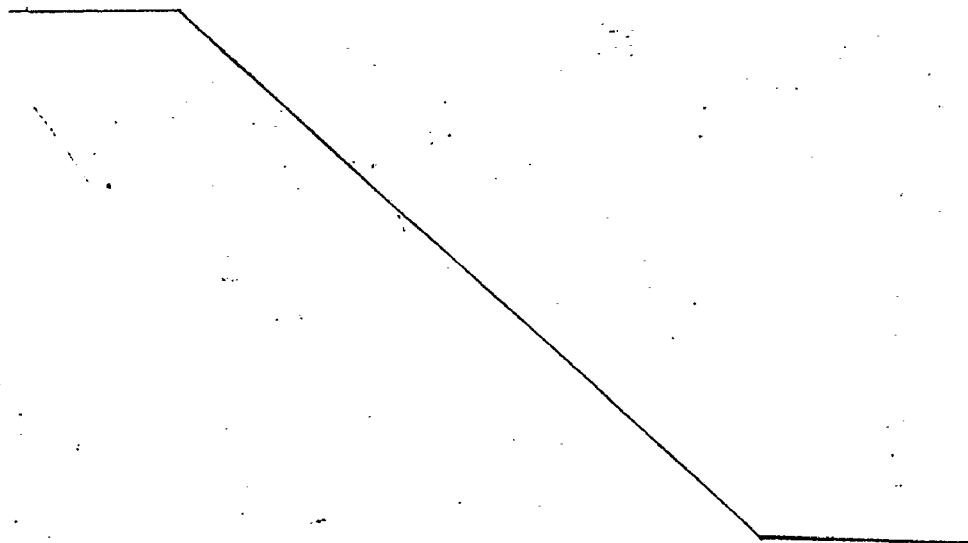
Encontrado: C, 38,43; H, 5,20; N, 34,75; Cl, 11,26

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 pero emplean-
do 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



Ej.	Pirazincarboxamida	Isocianato sustituido	Producto final y analisis
1	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazinecarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de m-tolilo (2,93 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[[m-toluidinocarbonil]amino]aminometileno-2-pirazinecarboxamida (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
5	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazinecarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de p-clorofenilo (3,38 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[[p-cloroanilino]carbonil]aminometileno-2-pirazinecarboxamida (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
10	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazinecarboxamida (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]aminometileno-2-pirazinecarboxamida (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
15	N-metilamidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazinecarboxamida (4,87 g, 0,02 moles)	Isocianato de etilo (1,42 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[[etileaminocarbonil]amino]aminometileno-2-pirazinecarboxamida (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
20	N-metilamidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazinecarboxamida (10,0 g, 0,035 moles)	Isocianato de etilo (2,77 g, 0,0385 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[etilaminocarbonil]amino]aminometileno-2-pirazinecarboxamida (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
25	N-amidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazinecarboxamida (5,43 g, 0,02 moles)	Isocianato de isopropilo (1,87 g, 0,022 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[isopropilaminocarbonil]amino]aminometileno-2-pirazinecarboxamida (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
30	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazinecarboxamida (6,87 g, 0,03 moles)	Isocianato de fenilo (3,6 ml, 0,033 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[[anilino]carbonil]aminometileno-2-pirazinecarboxamida (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

	<u>Ej.</u>	<u>Pirazincarboxamida</u>	<u>Isocianato susti</u>
1	8	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de m- lo (2,93 g, 0,02 les)
5	9	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de p- fenilo (3,38 g, moles)
10	10	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,58 g, 0,02 moles)	Isocianato de p- lo (2,93 g, 0,02 les)
15	11	N-metilamidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,87 g, 0,02 moles)	Isocianato de et (1,42 g, 0,022 m
20	12	N-metilamidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (10,0 g, 0,035 moles)	Isocianato de et (2,77 g, 0,0385
25	13	N-amidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (5,43 g, 0,02 moles)	Isocianato de is pilo (1,87 g, 0, moles)
30	14	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (6,87 g, 0,03 moles)	Isocianato de fe (36 ml, 0,033 m

Isocianato sustituido	Producto final y análisis	
s)	Isocianato de m-tolilo (2,93 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(m-toluidinocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (4,68 g) p.f. 208-210°C $C_{14}H_{15}ClN_8O_2$: 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
i)	Isocianato de p-clorofenilo (3,38 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(p-clorocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (2,62 g) p.f. 228-231°C $C_{13}H_{12}Cl_2N_8O_2$: 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
i)	Isocianato de p-tolilo (2,93 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(p-toluidinocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (3,71 g) p.f. 221-224°C $C_{14}H_{15}ClN_8O_2$: Calculado : C, 46,35; H, 4,17; N, 30,89 Encontrado: C, 45,86; H, 4,41; N, 30,72
s)	Isocianato de etilo (1,42 g, 0,022 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(etilenaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (4,13 g) p.f. 212-213°C $C_{10}H_{15}ClN_8O_2$: 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
ni o- ar	Isocianato de etilo (2,77 g, 0,0385 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(etilaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (6,7 g) p.f. 147-149°C $C_{13}H_{21}ClN_8O_2$: Calculado : C, 43,76; H, 5,93; N, 31,40 Encontrado: C, 43,63; H, 6,01; N, 30,83
5- lo a- mo	Isocianato de isopropilo (1,87 g, 0,022 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(isopropilaminocarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (3,04 g) p.f. 127-132°C $C_{13}H_{21}ClN_8O_2$: 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
i- in g,	Isocianato de fenilo (36 ml, 0,033 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(anilincarbonil)aminometileno]-2-pirazincarboxamida (8,0 g) p.f. 215°C $C_{13}H_{13}ClN_8O_2$: Calculado : C, 44,77; H, 3,76; N, 32,13 Encontrado: C, 44,82; H, 3,92; N, 31,69

		<u>Pirazincarboxamida</u>	<u>Isocianato sustituido</u>	<u>Producto final y análisis</u>
1	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-isopropilamino-6-cloro-N-[(etilamino-carbonil)-amino]aminometileno-2-pirazincarboxamida (4,2 g) P.f. 138-400C C ₁₂ H ₁₉ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 42,04; H, 5,59; Cl, 10,34 Encontrado : C, 42,19; H, 5,76; Cl, 10,09
5	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-isopropilamino-6-cloro-N-[(etilamino-carbonil)-amino]([dimetilamino]metileno)-2-pirazincarboxamida P.f. 167-1690C C ₁₄ H ₂₃ ClN ₈ 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	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-[(butilamino-carbonil)amino]aminometileno-6-cloro-2-pirazincarboxamida P.f. 206-2080C C ₁₁ H ₁₇ ClN ₈ 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	18	N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (6,87 g, 0,03 moles)	Isocianato de p-fluorofenilo (4,54 g, 0,033 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(p-fluoranimino-carbonil)amino]aminometileno-2-pirazincarboxamida P.f. 219-2200C C ₁₃ H ₁₂ ClFN ₈ O ₂ Calculado : C, 42,58; H, 3,30; N, 30,55 Encontrado : C, 42,51; H, 3,58; N, 30,25
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-cloro-N-[(o-toluidino-carbonil)amino]aminometileno-2-pirazincarboxamida (1,47 g) P.f. 202-2030C C ₁₄ H ₁₅ ClN ₈ 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

1	<u>Ei.</u>	<u>Pirazincarboxamida</u>	<u>Isocianato sustituido</u>
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)
5			
16		N-dimetilamidino-3-amino-5-isopropil-amino-6-cloro-2-pi-razincarboxamida (3,57 g, 0,012 moles)	Isocianato de etilo (0,94 g, 0,0132 moles)
10			
17		N-amidino-3,5-diami-no-6-cloro-2-pirazin-carboxamida (2,29 g, 0,01 moles)	Isocianato de butilo (1,09 g, 0,011 moles)
15			
18		N-amidino-3,5-diami-no-6-cloro-2-pirazin-carboxamida (6,87 g, 0,03 moles)	Isocianato de p-fluor fenilo (4,54 g, 0,033 moles)
19		N-amidino-3,5-diami-no-6-cloro-2-pirazin-carboxamida (6,87 g, 0,03 moles)	Isocianato de o-toli-lo (4,40 g, 0,03 moles)

20

25

30

Isocianato sustituido	Producto final y análisis
3,	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
- - es)	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
i- in g,	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
i in 3,	Isocianato de p-fluorfenilo (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
i- n 3,	Isocianato de o-tolilo (4,40 g, 0,03 moles) 3,5-diamino-6-cloro-N-[(o-toluidinocarbonil)amino]aminometilen}-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 recristalizar 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 recristalizar en etanol.

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

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-
nil)amino]metilaminometilen}-2-pirazincarboxamida que funde
25 a 197-200°C después de recrystalizar 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

1

EJEMPLO 23

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

5

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

10

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.

15

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

20

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

25

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

30

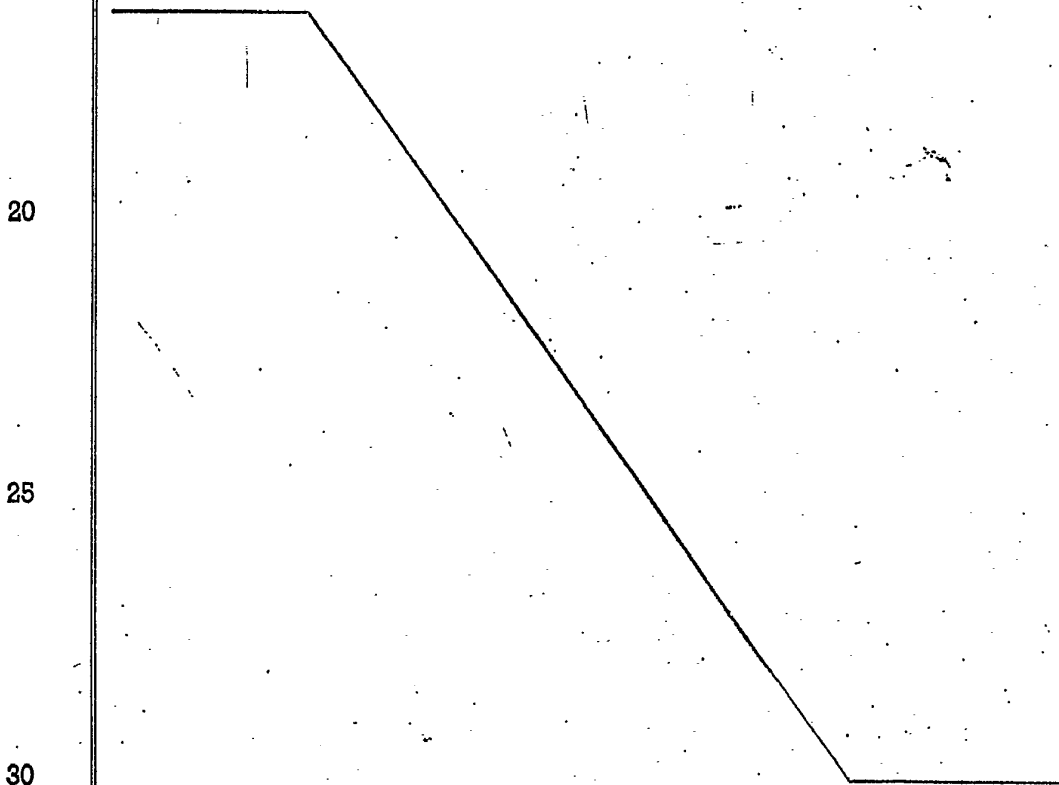
1 con agua de hielo y etanol para dar 19,6 g de hemihidrato de hidrocioruro de 3,5-diamino-N-[[aminocarbonil)amino]-aminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida que funde a 245°C.

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.



Ei.	Pirazincarboxamida	Producto de la Etapa A	Producto deseado
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-[(+)-butilaminocarbonil]amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (8,95 g) p.f. 163-167°C C ₁₃ H ₂₁ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 43,76; H, 5,93; N, 31,40; Cl, 9,94 Encontrado: C, 43,07; H, 5,78; N, 31,59; Cl, 10,18	Hemihidrato de hidrocloreuro de 3-amino-5-dimetilamino-N-[(aminocarbonil)amino]aminometileno]-6-cloro-2-pirazincarboxamida (5,1 g) p.f. 249-253°C C ₉ H ₁₃ ClN ₈ 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	25 N-metilamidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (9,74 g, 0,04 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[(+)-butilaminocarbonil]amino]amino]metileno]-2-pirazincarboxamida (10,91 g) p.f. 198-200°C C ₁₂ H ₁₉ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 42,05; H, 5,59; N, 32,69; Cl, 10,18 Encontrado: C, 41,32; H, 5,61; N, 32,96	Monohidrato de hidrocloreuro de 3,5-diamino-N-[(aminocarbonil)amino]amino]metileno]-6-cloro-2-pirazincarboxamida (7,91 g) p.f. 190-192°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, 28,81; H, 4,17; N, 33,09; Cl, 20,71
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-[(+)-butilaminocarbonil]amino]amino]metileno]-2-pirazincarboxamida (4,68 g) p.f. 157-160°C C ₁₅ H ₂₅ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 46,81; H, 6,55; Cl, 9,21 Encontrado: C, 47,07; H, 6,75; Cl, 9,49	Monohidrato de hidrocloreuro de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(aminocarbonil)amino]amino]metileno]-2-pirazincarboxamida (3,85 g) p.f. 222-224°C C ₁₁ H ₁₇ ClN ₈ 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
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-[(+)-butilaminocarbonil]amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida p.f. 165-80°C	Monohidrato de hidrocloreuro de 3-amino-5-(N-metil-N-propil)amino-6-cloro-N-[(aminocarbonil)amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida p.f. 198-202°C C ₁₁ H ₁₇ ClN ₈ 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
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-[(+)-butilaminocarbonil]amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida (2,6 g) p.f. 157-62°C	Hidrocloreuro de 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[(aminocarbonil)amino]aminometileno]-2-pirazincarboxamida p.f. 210-130°C C ₁₀ H ₁₅ ClN ₈ O ₂ .HCl Calculado : C, 34,20; H, 4,59; N, 31,91 Encontrado: C, 33,88; H, 4,61; N, 31,03
25			
30			

1	Ej.	Pirazincarboxamida	Producto de 1
5	24	N-amidino-3-amino-5-dimetilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (10,95 g, 0,04 moles)	3-amino-5-dimetilamino-tilaminocarbonil)amino pirazincarboxamida (8, p.f. 163-167°C $C_{13}H_{21}ClN_8O_2$: Calculado : C, 43,76; Cl, 9,94 Encontrado: C, 43,07; Cl, 10,18
10	25	N-metilamidino-3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (9,74 g, 0,04 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-bonil)amino (metilamino)zincarboxamida (10,91 p.f. 198-200°C $C_{12}H_{19}ClN_8O_2$: Calculado : C, 42,05; Encontrado: C, 41,32;
15	26	N-metilamidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (8,58 g, 0,03 moles)	3-amino-5-isopropilamino-butilaminocarbonil)amino-2-pirazincarboxamida p.f. 157-160°C $C_{15}H_{25}ClN_8O_2$: Calculado : C, 46,81; Encontrado: C, 47,07;
20	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-2-pirazincarboxamida (t-butilamino)amino-2-pirazincarboxamida p.f. 165-8°C
25	28	N-amidino-3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-2-pirazincarboxamida (4,9 g, 0,018 moles)	3-amino-5-isopropilamino-butilaminocarbonil)amino-2-pirazincarboxamida (p.f. 157-62°C

Producto de la Etapa A

3-amino-5-dimetilamino-6-cloro-N-[[t-butilaminocarbonil)aminolaminometilen]-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

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.

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

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

p.f. 165-80°C

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

p.f. 157-62°C

Producto desecado

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)aminolaminometilen]-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-[[aminocarbonil)amino]aminometilen]-6-cloro-2-pirazincarboxamida

Se calientan 10,0 g (0,03 moles) de hemihidrato de 3,5-diamino-N-[[t-butilaminocarbonil)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-[[aminocarbonil)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-[[aminocarbonil)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)aminometilen]-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)aminometilen]-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

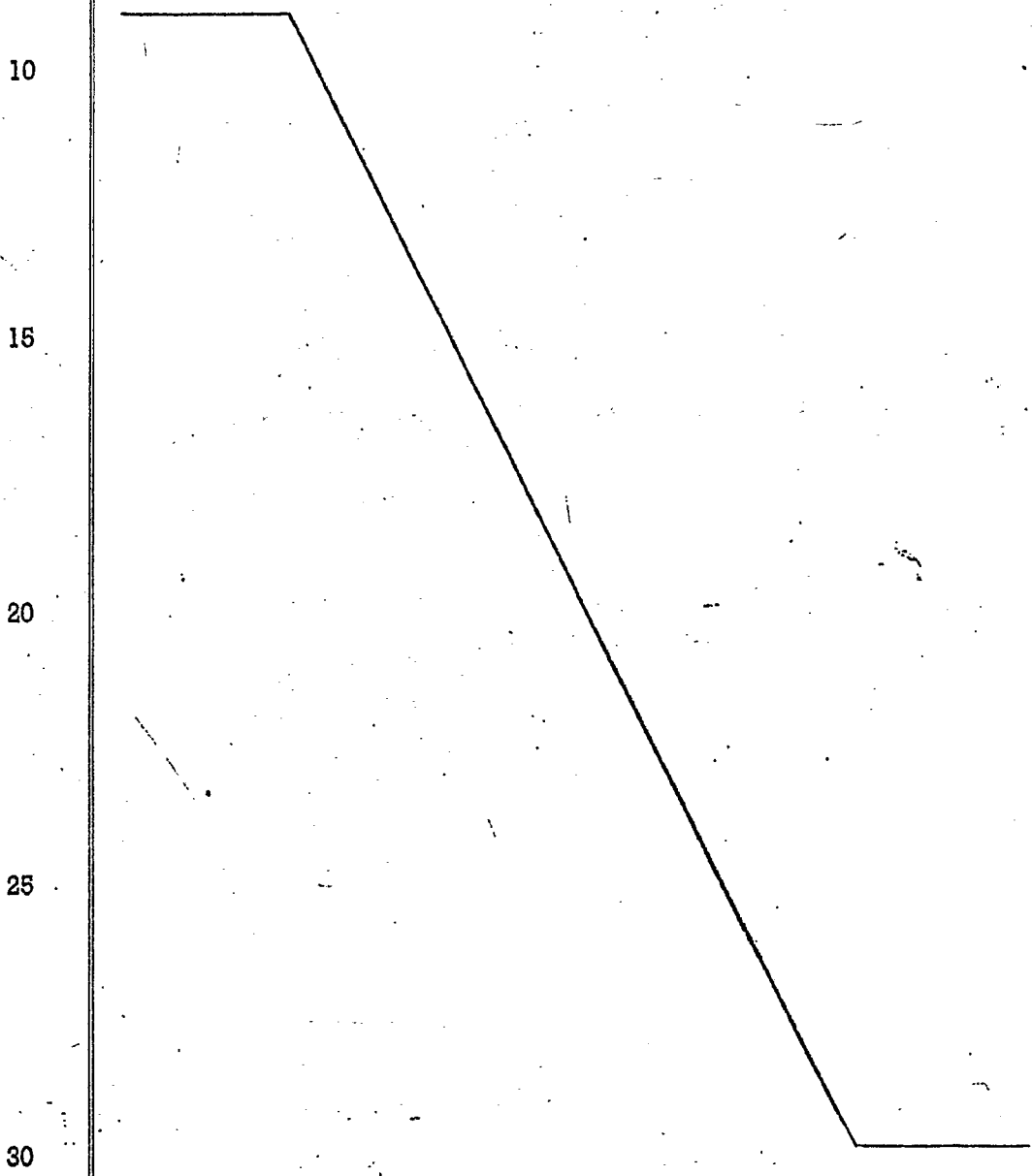
20 Preparación de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(4-metilpiperazino carbonil)aminometilen]-2-pirazincarboxamida

25 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 hidrocloreto 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)aminometilen]-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 hidrocloreuro de cloruro de 1-metil-4-piperazincarbonilo del Ejemplo 31, se preparan los siguientes productos finales:



Ej.	Cloruro de carbonilo	Producto final
32	Cloruro de morfolinocarbonilo (3,29 g, 0,022 moles)	Hemihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(morfolino- carbonil)aminolaminometileno]-2-pirazincarboxamida (1,57 g) p.f. 248-250°C C ₁₁ H ₁₅ CLN ₃ 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 dimetilcarbamoilo (1,0 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N-[(dimetilaminocarboxil)ami- noaminometileno]-2-pirazincarboxamida (1,3 g) p.f. 238°C C ₁₉ H ₁₃ CLN ₃ 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.

Cloruro de carbonilo

32

Cloruro de morfolinicarbonilo
(3,29 g, 0,022 moles)

5

33

Cloruro de dimetilcarbamoilo
(1,0 ml)

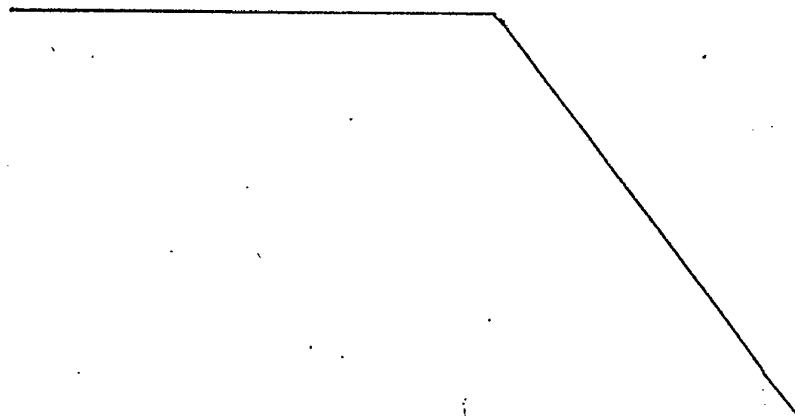
10

15

20

25

30



le carbonilo

Producto final

morfolinocarbonilo
2 moles)

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

netilcarbamoilo

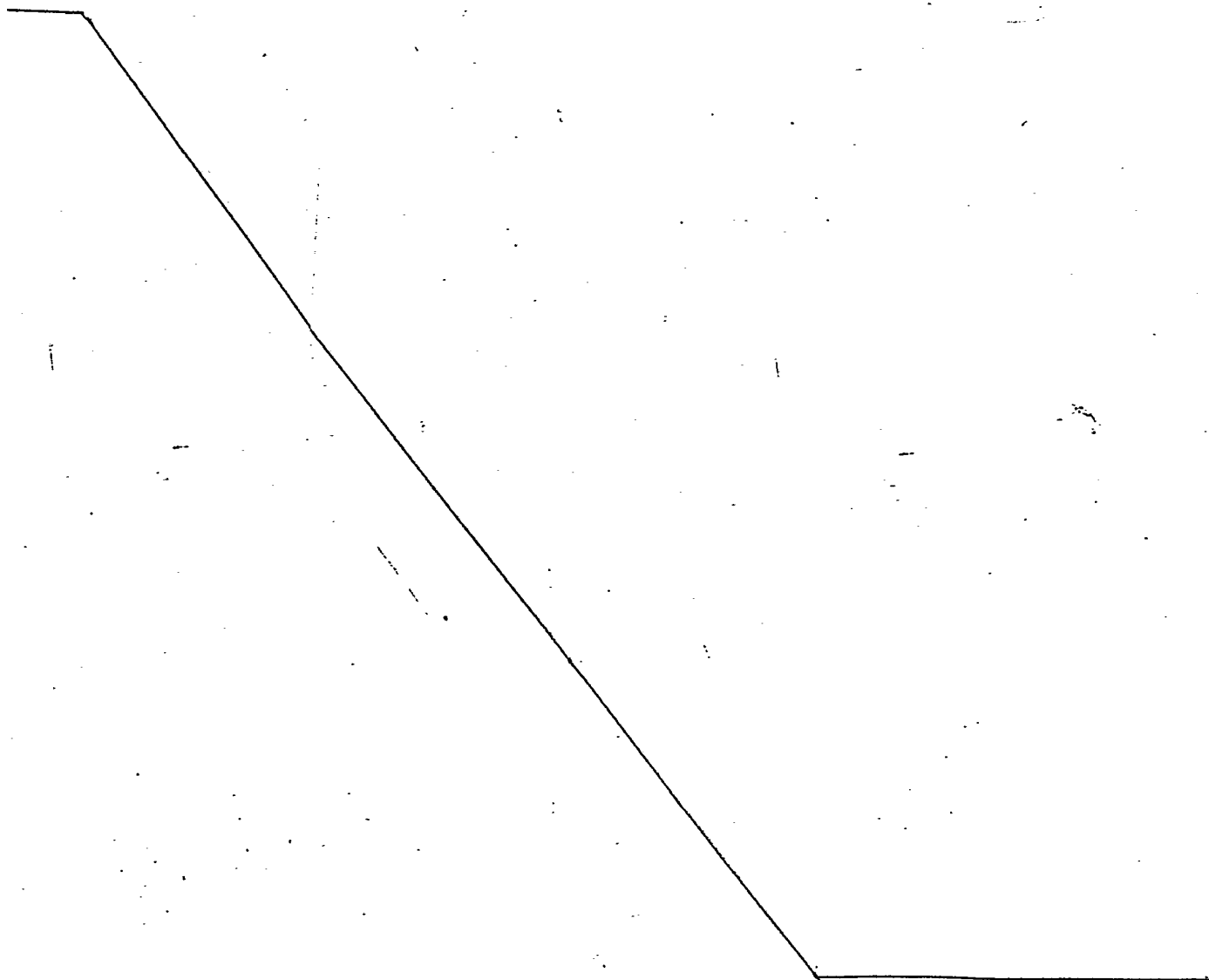
3,5-Diamino-6-cloro-N-[(dimetilaminocarbonil)ami-
no]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,3 g)

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

Hidrocioruro de 1-dimetilaminocarbonil-2-(3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarbonil)-2-imidazolina

Etapa A: 2-(3,5-Diamino-6-cloro-2-pirazincarbonil)-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-pirazincarbonil)-2-imidazolina que funde a 236°C y se utiliza en la siguiente etapa sin purificarla más.

Etapa B: Hidrocioruro de 1-dimetilaminocarbonil-2-(3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarbonil)-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-pirazincarbonil)-2-imidazolina, 50 ml de piridina y 0,9 ml de cloruro de dimetilcarbamoilo, se obtiene hidrocioruro de 1-dimetilaminocarbonil-2-(3,5-diamino-6-cloro-2-pirazincarbonil)-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'-carbonildiimidazol. 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 recristalizar en etanol.

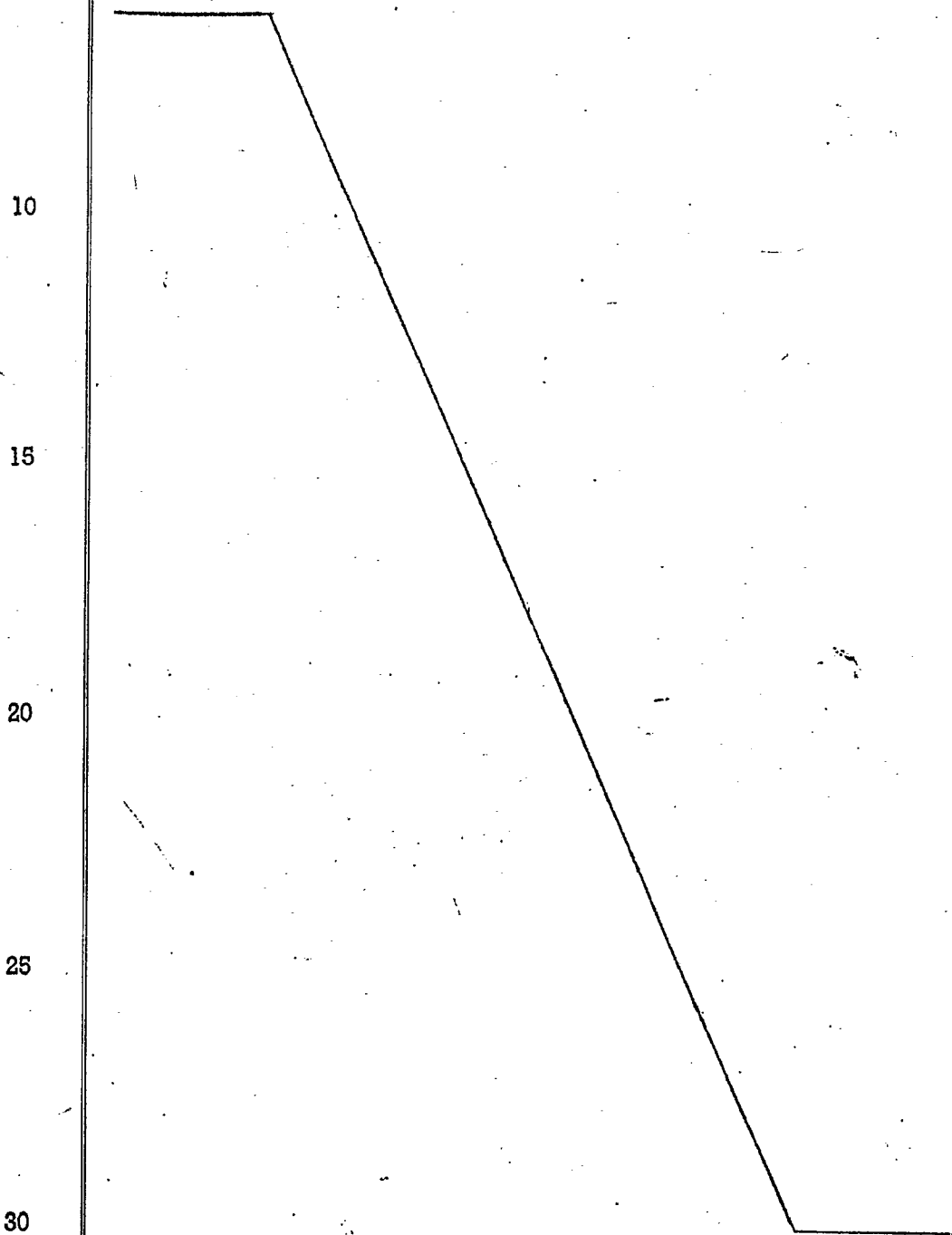
Análisis elemental para $C_{14}H_{15}ClN_8O_2$:

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- [(imidazolcarbonyl)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- {[(imidazolil)carbonil]amino}amino- metilen}-2-pirazincarboxamida.	Amina	Producto final
5	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(imidazolil)carbonil]amino}amino- metilen}-2-pirazincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	Ciclopropilamina (1,1 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(ciclopropil)amino}amino- carbonil]amino}amino- metilen}-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	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(imidazolil)carbonil]amino}amino- metilen}-2-pirazincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	1,1-Dimetilhidra- zina (1,0 ml)	Hemihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N- {[(dimetilamino}amino}amino- carbonil]amino}amino- metilen}-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	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(imidazolil)carbonil]amino}amino- metilen}-2-pirazincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	Hidrocloreuro de 1,1-trifluor- etilamina (1,5 g, 0,011 moles) trietilamina (1,5 ml, 0,011 mo- les)	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(1,1-trifluoretil)amino- carbonil]amino}amino- metilen}-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	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(imidazolil)carbonil]amino}amino- metilen}-2-pirazincarboxamida (1,6 g, 0,005 moles)	Hidrocloreuro de éster etílico de glicina (0,8 g) trietilamina (0,75 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(etoxicarbonil)metilamino- carbonil]amino}amino- metilen}-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	3,5 g (0,011 moles)	Ciclopropilamina (1,03 g, 0,012 mo- les)	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(ciclopropil)amino}amino- carbonil]amino}amino- metilen}-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
30	3,2 g (0,01 moles)	Furfurilamina (1,2 g, 0,012 mo- les)	3,5-Diamino-6-cloro-N- {[(furfuril)amino}amino- carbonil]amino}amino- metilen}-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

amino-6-cloro-N-
 (il)aminolamino-
 arboxamida.

	Amina	Producto final
-N-[(imidazol- ometilen)-2-pi-	Ciclopropilamina (1,1 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N-[[ciclopropilaminocarbonil]- aminolaminometilen]-2-pirazincarboxamida (2,0 g) p.f. 218°C $C_{10}H_{13}ClN_8O_2$: Calculado : C, 38,41; H, 4,19; N, 35,83 Encontrado: C, 38,57; H, 4,38; N, 35,59
-N-[(imidazol- ometilen)-2-pi-	1,1-Dimetilhidra- zina (1,0 ml)	Hemihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[dimetilami- no)aminocarbonil] aminolaminometilen]-2-pirazincarbo- xamida (1,3 g) p.f. 122°C $C_9H_{14}ClN_9O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: Calculado : C, 33,28; H, 4,66; Cl, 10,92 Encontrado: C, 33,32; H, 4,90; Cl, 10,97
-N-[(imidazol- ometilen)-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] aminolaminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,3 g) p.f. 236°C $C_9H_{10}ClF_3N_8O_2$: Calculado : C, 30,48; H, 2,84; N, 31,59 Encontrado: C, 30,68; H, 3,00; N, 31,52
-N-[(imidazol- ometilen)-2-pi-)	Hidrocloruro de éster etílico de glicina (0,8 g) triethylamina (0,75 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N-[[etoxicarbonil]metilamino- carbonil] aminolaminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,1 g) p.f. 219-20°C $C_{11}H_{15}ClN_8O_4$: 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]- aminolaminometilen]-2-pirazincarboxamida (2,1 g, 57 %) p.f. 213-215° (desc.) $C_{12}H_{17}ClN_8O_2$: 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.) $C_{12}H_{13}ClN_8O_3$: Calculado : C, 40,86; H, 3,71; N, 31,77 Encontrado: C, 40,54; H, 3,70; N, 31,44

		Amina	Producto final
1	42	Cantidad de 3,5-diamino-6-cloro-N-(imidazolilcarbonil)amino-aminometilen-2-pirazincarboxamida. 3,2 g (0,01 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N-((proyargilaminocarbonil)amino)aminometilen-2-pirazincarboxamida (1,6 g, 52 %) p.f. 193-198° (desc.) C ₁₀ H ₁₁ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 38,66; H, 3,57; N, 36,07 Encontrado : C, 38,36; H, 3,60; N, 35,98
5	43	Hidrocloreuro de ciclopropilmetilamina (1,3 g, 0,012 moles) trietilamina (1,25 g, 0,012 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N-((ciclopropilmetilaminocarbonil)amino)aminometilen-2-pirazincarboxamida (1,0 g, 31 %) p.f. 210-212° (desc.) C ₁₁ H ₁₅ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 40,42; H, 4,63; N, 34,30 Encontrado : C, 40,30; H, 4,57; N, 33,83
10	44	Hidrocloreuro de ciclobutilmetilamina (1,3 g, 0,012 moles) trietilamina (1,25 g, 0,012 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N-((ciclobutilaminocarbonil)amino)aminometilen-2-pirazincarboxamida (1,1 g, 34 %) p.f. 219-221° (desc.) C ₁₁ H ₁₅ ClN ₈ O ₂ Calculado : C, 40,43; H, 4,63; N, 34,30 Encontrado : C, 40,74; H, 4,90; N, 33,98
15	45	Hidrocloreuro de metilamina (1,0 g, 0,012 moles) trietilamina (1,25 g, 0,012 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N-((metoxiaminocarbonil)amino)aminometilen-2-pirazincarboxamida (1,5 g, 50 %) p.f. 220° (desc.) C ₈ H ₁₁ ClN ₈ O 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
20	46	Hidrocloreuro de 2-adamantamina (2,06 g, 0,011 moles) trietilamina (1,5 ml, 0,011 moles)	Acetato de 3,5-diamino-6-cloro-N-((2-adamantaminocarbonil)amino)aminometilen-2-pirazincarboxamida (660 mg de AcOH) p.f. 129-33°C C ₁₉ H ₂₇ ClN ₈ O ₄ Calculado : C, 48,87; H, 5,83; N, 24,00 Encontrado : C, 48,52; H, 5,88; N, 24,00
25	47	4-aminopiridina (1,04 g, 0,011 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N-((4-piridilaminocarbonil)amino)aminometilen-2-pirazincarboxamida, (370 mg) p.f. 230-20°C C ₁₂ H ₁₂ ClN ₉ O 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- (imidazolilcarbonil)amino - aminometilen -2-pirazincarboxamida.	Amina
	<u>Ej.</u>		
1			
	42	3,2 g (0,01 moles)	Hidrocloruro d pargilamina (1 0,012 moles) trietilamina (0,012 moles)
5			
	43	3,2 g (0,01 moles)	Hidrocloruro d clopropilmetil (1,3 g, 0,012 trietilamina (0,012 moles)
10			
	44	3,2 g (0,01 moles)	Hidrocloruro d clobutilamina 0,012 moles) trietilamina (0,012 moles)
15			
	45	3,2 g (0,01 moles)	Hidrocloruro d toxiamina (1,0 0,012 moles) trietilamina (0,012 moles)
20			
	46	3,2 g (0,01 moles)	Hidrocloruro d adamantamina (0,011 moles) trietilamina (0,011 moles)
25			
	47	3,2 g (0,01 moles)	4-aminopiridin (1,04 g, 0,011 les)
30			

no-6-cloro-
il)amino -
incaboxami

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]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,6 g, 52 %) p.f. 193-198° (desc.) $C_{10}H_{11}ClN_8O_2$: 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]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,0 g, 31 %) p.f. 210-212° (desc.) $C_{11}H_{15}ClN_8O_2$: 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]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,1 g, 34 %) p.f. 219-221° (desc.) $C_{11}H_{15}ClN_8O_2$: 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]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (1,5 g, 50 %) p.f. 220° (desc.) $C_8H_{11}ClN_8O_3$: 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]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (660 mg de AcOH) p.f. 129-33°C $C_{19}H_{27}ClN_8O_4 \cdot C_2H_4O_2$: 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]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (370 mg) p.f. 230-2°C $C_{12}H_{12}ClN_9O_2$: 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

	El.	Cantidad de 3,5-diamino-6-cloro-N-(((imidazolilcarbonyl)amino]aminometileno)-2-pirazinocarboxamida	Amina	Producto final
1	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)	Solvato de N-metil-2-pirrolidino de 3,5-diamino-6-cloro-N-(((2-hidróxi-3-yodo-5-t-butil)cilaminocarbonyl)amino]aminometileno)-2-pirazinocarboxamida (2,87 g) p.f. 171-30°C C ₁₈ H ₂₂ CLN ₈ O ₃ ·0,5H ₉ NO: Calculado : C, 41,86; H, 4,73; Cl, 5,37 Encontrado : C, 42,10; H, 4,85; Cl, 5,38
10	49	3,2 g (0,01 moles)	Alilamina (0,30 mg, 0,011 moles) dimetilformamida (en lugar de 1-metil-2-pirrolidino) (30 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N-(((alilaminocarbonyl)amino]aminometileno)-2-pirazinocarboxamida (910 mg) p.f. 203-40°C C ₁₀ H ₁₃ CLN ₈ O ₂ : Calculado : C, 38,41; H, 4,19; Cl, 11,34 Encontrado : C, 38,11; H, 4,27; Cl, 11,45
15	50	1,6 g (0,005 moles)	NH ₄ OH (1 ml, 0,015 moles)	3,5-Diamino-6-cloro-N-(((aminocarbonyl)amino]aminometileno)-2-pirazinocarboxamida (710 mg) p.f. ~ 300°C C ₇ H ₉ CLN ₈ O ₂ : Calculado : C, 30,84; H, 3,33; Cl, 13,00 Encontrado : C, 30,53; H, 3,60; Cl, 13,11
20	51	3,2 g (0,01 moles)	1-metilpropilamina (1,2 ml)	Hemihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-(((1-metilpropilaminocarbonyl)amino]aminometileno)-2-pirazinocarboxamida (2,0 g) p.f. 192 C ₁₁ H ₁₇ CLN ₈ O ₂ (+ ½H ₂ O): 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
	52	3,2 g (0,01 moles)	2-metilpropilamina (1,2 ml)	3,5-Diamino-6-cloro-N-(((2-metilpropilaminocarbonyl)amino]aminometileno)-2-pirazinocarboxamida (2,0 g) p.f. 212°C C ₁₁ H ₁₇ CLN ₈ O ₂ : Calculado : C, 40,18; H, 5,21; N, 34,08 Encontrado : C, 40,28; H, 5,34; N, 33,79
25	53	1,62 g (0,005 moles)	1-adamantanina (0,83 g, 0,005 moles) N-metil-2-pirrolidino (20 ml)	Hemisesquihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-(((1-adamantilaminocarbonyl)amino]aminometileno)-2-pirazinocarboxamida (215 mg, 10%) p.f. 147-52°C C ₁₇ H ₂₃ CLN ₈ O ₂ ·3/4H ₂ O: Calculado : C, 48,58; H, 5,87; N, 26,66 Encontrado : C, 48,60; H, 5,93; N, 26,71
30				

		Cantidad de 3,5-diamino-6-cloro- N-[[imidazolilcarbonil)amino]- aminometilen]-2-pirazinocarboxa- mida	Am:
	<u>Ej.</u>		
1			
	48	3,24 g (0,01 moles)	Hidroclo aminomet: til-6-yoc (3,76 g, les) trietilar 0,011 mo
5			
	49	3,2 g (0,01 moles)	Alilamina . 0,011 mo dimetilfo (en lugar til-2-pir (30 ml)
10			
	50	1,6 g (0,005 moles)	NH ₄ OH (1 r moles)
15			
	51	3,2 g (0,01 moles)	1-metilpr (1,2 ml)
20			
	52	3,2 g (0,01 moles)	2-metilpr (1,2 ml)
25			
	53	1,62 g (0,005 moles)	1-adamant 0,0055 mo N-metil-2 na (20 ml)
30			

mino-6-cloro-
onil)amino]-
azinocarboxa-

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)benzilaminocarbonil] amino]aminometilen]-2-pirazinocarboxamida (2,87 g) p.f. 171-30°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. 203-40°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-pirazinocarboxamida (2,0 g) p.f. 192° $C_{11}H_{17}ClN_8O_2 (+ \frac{1}{2}H_2O)$ 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)	Hemisquisihidrato de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[[1-adamantilaminocarbonil] amino]aminometilen]-2-pirazinocarboxamida (215 mg, 10 %) p.f. 147-52°C $C_{17}H_{23}ClN_8O_2 \cdot \frac{3}{4}H_2O$ 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-
 N-[(imidazolilcarbonil)amino]-
 aminometileno]-2-pirazinocarboxe-
 mida.

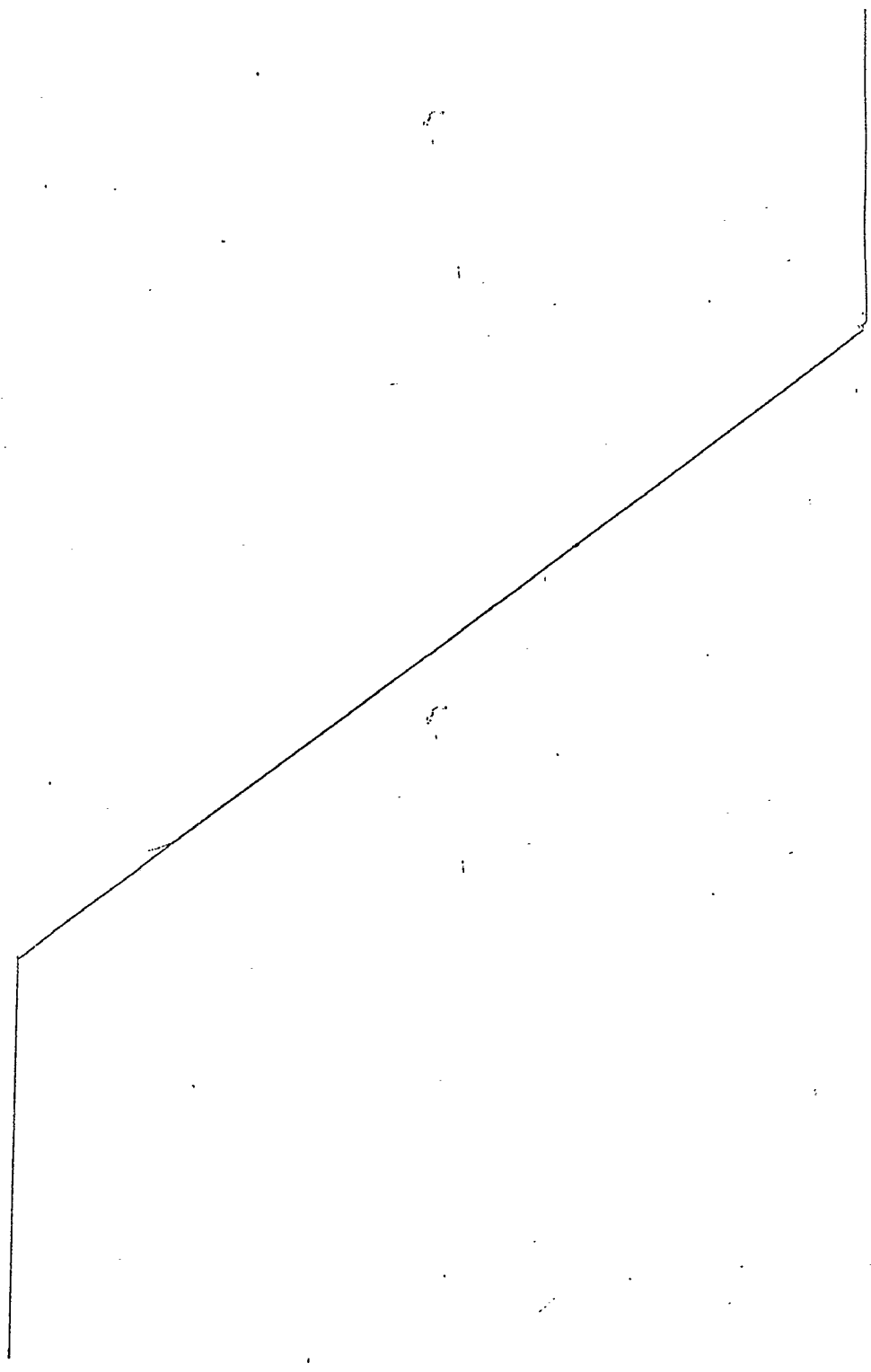
54 3.2 g (0,01 moles)

Amina

Etanolamina
 (1,5 ml)

Producto final

3,5-diamino-6-cloro-N-[(2-hidroxi-etilaminocarbo-
 nil)amino]aminometileno]-2-pirazinocarboxamida
 (2,5 g)
 p.f. 209°C
 $C_9H_{13}O_3N_5$
 Calentado : C, 34,13; H, 4,14; N, 35,38
 Encontrado: C, 34,23; H, 4,56; N, 35,16



1

5

10

15

20

25

30

1

Cantidad de 3,5-diamino-6-cloro-
N-[[imidazolilcarbonil)amino]-
aminometilen]-2-pirazinocarboxa-
mida.

Ej.

Amino

54

3.2 g (0,01 moles)

Etanolamina
(1,5 ml)

5

10

15

20

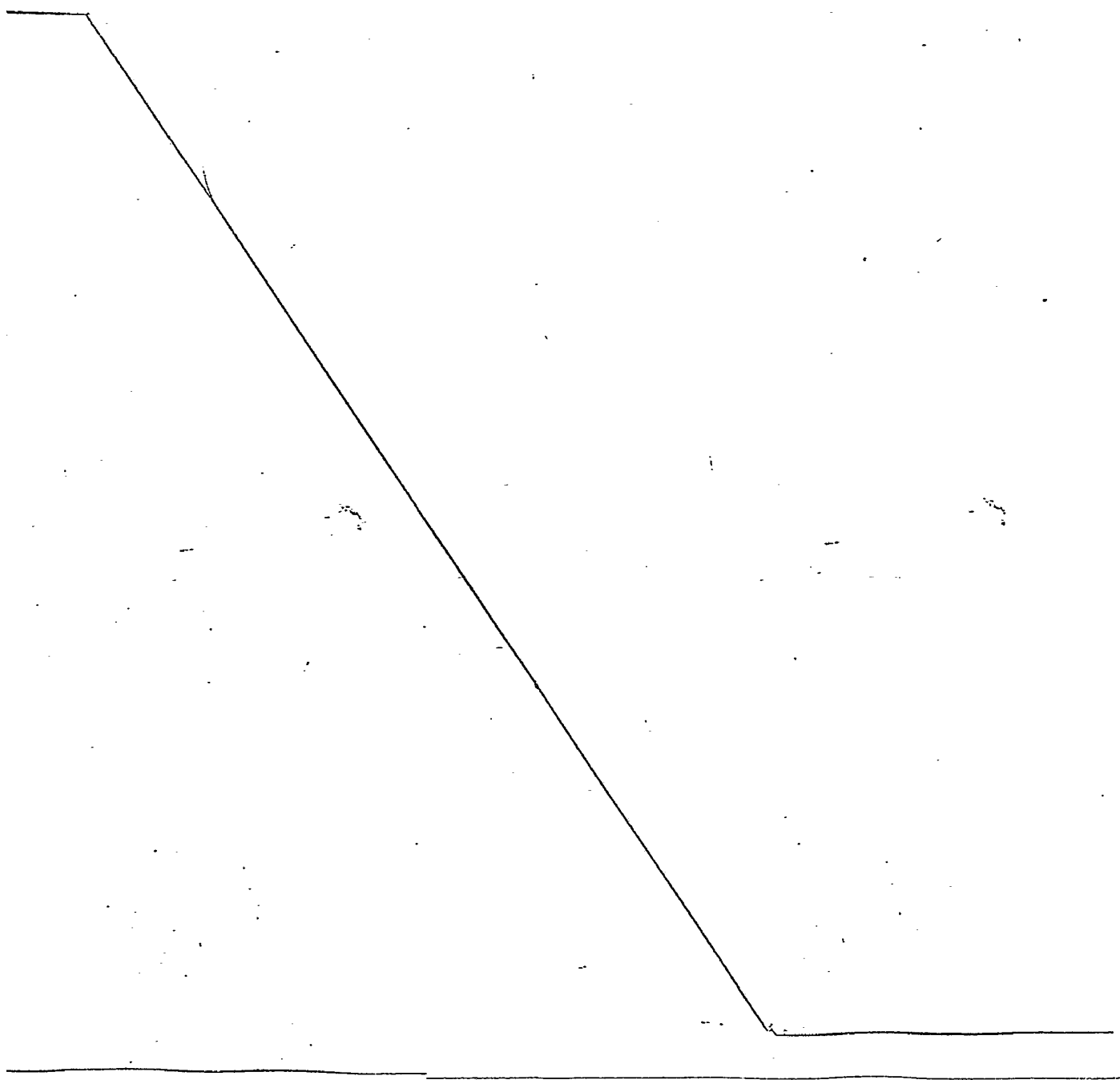
25

30



ino-6-cloro-
nil)amino]-
zinocarboxa-

Amina	Producto final
Etanolamina (1,5 ml)	3,5-diamino-6-cloro-N-[[2-hidroxi-etilaminocarbo- nil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (2,5 g) p.f. 209°C C ₉ H ₁₃ ClN ₈ O 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

5

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

10

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.

15

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

EJEMPLO 56.

20

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

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54, Etapa B, pero empleando 1,3 g de 3,5-diamino-6-fluor-N-[[1-imidazolcarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida y 0,45 ml de isopropilaminá 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

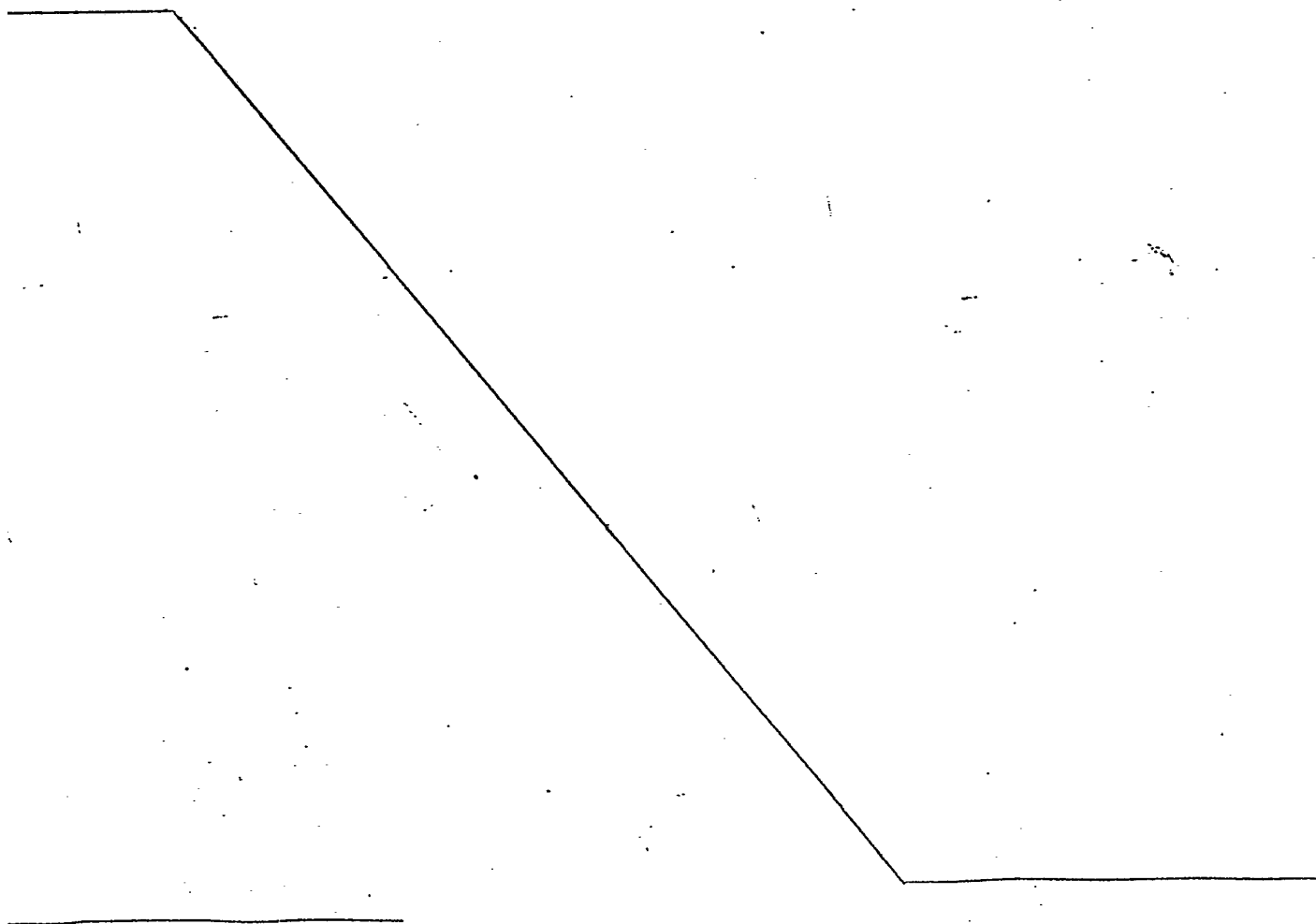
Encontrado: C, 41,83; H, 5,71; N, 32,59

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.

		Pirazincarboxamida	Amina	Producto final
1				
58	1	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-((imidazolcarbonil)amino)amino-2-pirazincarboxamida (3,66 g, 0,01 moles)	Isopropilamina (0,708 g, 0,012 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-((isopropilamino)amino)amino-2-pirazincarboxamida, p.f. 127-132°C
59	5	3,5-diamino-6-cloro-N-((imidazolcarbonil)amino)amino-2-pirazincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	Etilamina (0,54 g, 0,012 moles)	Monohidrato de hidrócloruro de 3,5-diamino-6-cloro-N-((etilamino)amino)amino-2-pirazincarboxamida, p.f. 224-255°C
60	10	3,5-diamino-6-cloro-N-((imidazolcarbonil)amino)amino-2-pirazincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	Isopropilamina (0,708 g, 0,012 moles)	Monohidrato de hidrócloruro de 3,5-diamino-6-cloro-N-((isopropilamino)amino)amino-2-pirazincarboxamida, p.f. 215-218°C
61	15	3,5-diamino-6-cloro-N-((imidazolcarbonil)amino)amino-2-pirazincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	n-propilamina (0,708 g, 0,012 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-((n-propilamino)amino)amino-2-pirazincarboxamida, p.f. 220-221°C
	20			
	25			
	30			

	<u>Ej.</u>	<u>Pirazincarboxamida</u>	<u>Amina</u>	
1				
	58	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[imidazolcarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (3,66 g, 0,01 moles)	Isopropilamina (0,708 g, 0,012 moles)	3-ni 13
5	59	3,5-diamino-6-cloro-N-[[imidazolcarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	Etilamina (0,54 g, 0,012 moles)	Mo. am 22
	60	3,5-diamino-6-cloro-N-[[imidazolcarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	Isopropilamina (0,708 g, 0,012 moles)	Mo. pr da
10	61	3,5-diamino-6-cloro-N-[[imidazolcarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida (3,2 g, 0,01 moles)	n-propilamina (0,708 g, 0,012 moles)	3, ti
15				
20				
25				
30				

Amina	Producto final
- Isopropilamina (0,708 g, 0,012 moles)	3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-[[isopropilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida, p.f. 127-132°C
Etilamina (0,54 g, 0,012 moles)	Monohidrato de hidrocloreuro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[etilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida, p.f. 224-255°C
- Isopropilamina (0,708 g, 0,012 moles)	Monohidrato de hidrocloreuro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[[isopropilaminocarbonil)amino]aminometilen]-2-pirazincarboxamida, p.f. 215-218°C
- n-propilamina (0,708 g, 0,012 moles)	3,5-diamino-6-cloro-N-[[n-propilaminocarbonil)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

10 Monohidrato de hidrocloreuro de 3,5-diamino-6-cloro-N-[(etilaminocarbo-
nil)-amino]aminometilen]-2-pirazin-
carboxamida. 50

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 ac-
tivo.

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.

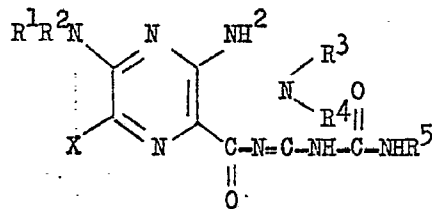
En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas pi-
razincarboxamidas de fórmula:

10



donde

15

R¹ 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 he-
terocíclico de 3 a 6 átomos de carbono;
o un anillo heterocíclico con un átomo de nitró-
geno adicional además del átomo de nitrógeno al
que están unidos R¹ y R²;

20

R³ es hidrógeno,

alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono en el nú-
cleo;

25

R⁴ es hidrógeno;

alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono en el
núcleo;

30

R³ y R⁴ pueden estar unidos para formar un anillo he-
terocíclico con el átomo de nitrógeno al que es-

1 tán enlazados, conteniendo dicho anillo de 4 a 6
 átomos de carbono;

X es halógeno,

y R⁵ es hidrógeno,

5 alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono,
 cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono en el
 núcleo,

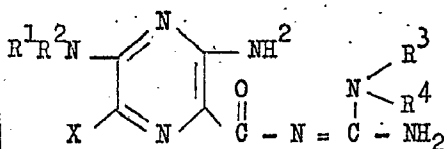
fenilo y fenilo sustituido,

10 aralquilo, ahaloalquilo inferior, alqueno inferior,
 alquinilo inferior,

un anillo heterocíclico, heterociclo-alquilo in-
ferior,

cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar una pirazino-
ilguanidina de fórmula:

15



20 con un isocianato de fórmula R⁵NCO donde los diferentes sím-
 bolos tienen el significado anteriormente indicado.

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

25 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
 la pirazinoilguanidina es N-amidino-3,5-diamino-6-cloro-2-
 pirazincarboxamida y el isocianato es isocianato de isopro-
 pilo para formar monohidrato de hidrocloreuro de 3,5-diamino-
 6-cloro-N-[[isopropilaminocarbonil]amino]aminometilen}-2-
 pirazincarboxamida.

30

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde

1 la pirazinoilguanidina es N-amidino-3-amino-5-isopropilamino-
6-cloro-2-pirazincarboxamida y el isocianato es isocianato
de etilo para formar 3-amino-5-isopropilamino-6-cloro-N-
5 {[(etilaminocarbonil)amino]aminoetilen}-2-pirazincarboxami-
da.

5. 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 PIRAZINCARBOXA-
MIDAS.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de cuarenta y cuatro
páginas mecanografiadas.

Madrid, 3 de Enero de 1.978

BERNARDO UNGRIA

F.P.



15

20

25

30