

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68887

Patent dodatkowy
do patentu _____

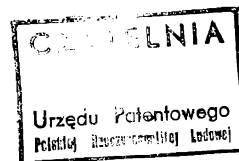
Zgłoszono: 02.IX.1968 (P 128 893)

Pierwszeństwo: 07.IX.1967 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 30.III.1974

Kl. 12p,6

MKP C07d 51/76



Właściciel patentu: Merck and Co., Inc., Rahway
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych amidowych kwasu pirazynokarboksylowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych amidowych kwasu pirazynokarboksylowego o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R oznacza niższy rodnik alkilowy, fenyloalkilowy lub morfolinoalkilowy, rodnik pirydylloaminowy, pirymidynyloaminowy, 1-pirolidynyloowy, 1-piperidynyloowy, 1-sześciowodoro-1-azepinyloowy, 4-/3,5-dwuamino-1,2,4-triazoliloowy, grupę o wzorze $\text{C}(=\text{NH})\text{C}_6\text{H}_5$, grupę o wzorze $\text{C}(=\text{NR}^1)\text{—NR}^2\text{R}^3$, w którym R¹ 10 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R² oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, chlorowcoalkilowy, alkilidenoaminowy, alkoksyfenyloalkilowy lub fenyloalkoksylowy, a R³ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, przy czym, 15 gdy R¹ i R² oznaczają niższe rodniki alkilowe, wówczas mogą być ze sobą połączone, tworząc razem z atomami azotu, do których są przyłączone, pierścień heterocykliczny, albo R oznacza grupę o wzorze $\text{—NH—C}(=\text{NH})\text{—NHR}^4$, w którym R⁴ oznacza atom wodoru lub grupę aminową, albo R oznacza grupę cyjanową.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mają zastosowanie jako środki moczopędne i środki do usuwania soli z organizmu, w przypadku występowania symptomów, wskazujących na istnienie w organizmie nadmiaru wody i/lub soli.

Znany sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega na tym, że estry alkilowe kwasu pirazynokarboksylowego poddaje się reakcji ze związka-

2

mi aminowymi. Jednakże estry te często nie ulegają reakcji wcale lub reagują bardzo powoli, toteż sposób ten nie daje dobrych wyników, zwłaszcza, że zastosowanie ostrzejszych warunków procesu powoduje powstawanie licznych reakcji ubocznych.

5 Nieoczekiwanie stwierdzono, że bardzo podatnymi do wspomnianej reakcji są oksyaryloamidy kwasu pirazynokarboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, R⁵ ozna- 10 cza niższy rodnik alkilowy zawierający 1—5 atomów węgla, na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy lub izopropylowy, butylowy, izobutylo- 15 wy, II-rzęd.-butylowy, III-rzęd.-butylowy pentylo- 20 wy, izopentylowy, 2,2-dwumetylopropylowy itp., R⁶ oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik fenylo- 25 wy lub anion o wzorze 3, a R⁷ oznacza atom wodoru lub rodnik węglowodorowy, przy czym jeżeli podstawnik R⁷ jest połączony z podstawnikiem R⁶, 30 wówczas oba te podstawniki razem z atomami węgla, z którymi są połączone, tworząc rodnik o-fenylenowy.

Sposobem według wynalazku, związki o wzorze 2 poddaje się reakcji z aminami o wzorze H_2NR , w 25 którym R ma wyżej podane znaczenie. Związki o wzorze 2 otrzymuje się przez reakcję kwasu pirazynokarboksylowego o wzorze 4, w którym X ma 30 wyżej podane znaczenie, z solą izoksazoliową o wzorze 5, w którym R⁵, R⁶ i R⁷ mają wyżej podane znaczenie, w obecności trzeciorzędowej aminy.

Możliwe jest, a czasami nawet korzystne, prowadzenie procesu bez wydzielania pirazynokarbonyloksyakrylamidów o wzorze 2, stanowiących związki pośrednie. Podstawione pirazynokarboksylamidy o wzorze 1 otrzymuje się wówczas ze związków pośrednich in situ. W takim przypadku, po jednogodzinnym mieszaniu reagentów o wzorach 4 i 5 oraz aminy trzeciorzędowej dodaje się aminę o wzorze H_2NR w ilości 1—10 równoważników, a następnie mieszaninę reakcyjną miesza w temperaturze od temperatury otoczenia do około $150^{\circ}C$ w ciągu 2—24 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą lub alkoholem, takim jak alkohol etylowy lub propylowy, otrzymując żądany amid o wzorze 1.

Jak wspomniano wyżej, związki o wzorze 1 stosuje się jako środki moczopędne i solopędne. Wykazują one niejednakowy stopień działania moczopędnego. Od znanych aktywnych środków moczopędnych związki te różnią się tym, że wzmagając selektywnie wydalanie jonów sodowych nie powodują zwiększonego wydalania jonów potasowych. Strata jonów potasowych, będąca wynikiem stosowania znanych środków moczopędnych, powoduje często znaczne osłabienie mięśni. Najważniejszą korzyścią stosowania związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jako środków moczopędnych, jest to, iż nie powodują one zasadniczo wzmożonego wydalania jonów potasowych. Jako środki moczopędne można je stosować przy obrzękach, nadciśnieniu i innych dolegliwościach leczonych takimi środkami.

Stwierdzono ponadto, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku, stosowane łącznie z innymi środkami moczopędnymi wzmagającymi wydalanie jonów zarówno potasowych, jak i sodowych, eliminują szkodliwe działanie tych innych związków. Dlatego też celowe jest stosowanie związków o wzorze 1 w mieszaninach z innymi środkami moczopędnymi. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku można stosować jako środki moczopędne i/lub solopędne bez innych dodatków.

W pewnych przypadkach pożądane może się okazać użycie soli tych związków, otrzymywanych z kwasem przyswajalnym przez organizm.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być podawane ludziom lub zwierzętom pod postacią pigułek, tabletek, kapsulek, płynów, preparatów do wstrzykiwania itp., które mogą zawierać jedynie zasadniczy składnik aktywny, lub, jak już wspomniano, również inne środki moczopędne, bądź inne środki lecznicze.

Najkorzystniejsza dawka związków o wzorze 1 zawarta jest w granicach 5—1000 mg dziennie, przy czym według uznania lekarza może być ona zwiększona lub zmniejszona. Dawkę najlepiej jest podawać w kilku równo podzielonych porcjach (1—4 dziennie).

Grupa związków, którą można określić jako pirazynokarbonylohydrazydy, nie hamuje wydalania jonów potasowych w takim stopniu, jak inne związki otrzymywane sposobem według wynalazku, ale wykazuje tego samego rzędu stopień działania moczopędnego; wystarczająca ich dawka zawarta jest w granicach 5—1000 mg dziennie.

Odpowiednia dawka zależy od stopnia aktywności poszczególnego związku, wieku, kondycji fizycznej oraz zaawansowania zaburzeń u leczonej osoby i musi być określona empirycznie.

Sposób według wynalazku jest dokładniej wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. 0,1 g (0,3 mola) amidu kwasu N-(III-rzęd.-butylo)-3-metylo-3-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylooksy)-akrylowego rozpuszcza się w minimalnej ilości czterowodorofuranu, dodaje 1 ml 70% roztworu etyloaminy i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje 5 ml wody. Otrzymane kryształy odsącza się i suszy, otrzymując 0,05 g (76% wydajności) produktu o temperaturze topnienia $204—206^{\circ}C$. Po rekrytalizacji z benzenu otrzymany amid kwasu N-etylo-3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego topnieje w temperaturze $205—206^{\circ}C$.

Dla wzoru $C_7H_{10}ClN_5O$:

obliczono: C—38,98%; H—4,67%; N—32,48%

znaleziono: C—38,65%; H—4,60%; N—33,28%

Przykład II. 5,6 g (0,04 mola) estru etylowego chlorowodoru glicyny rozpuszcza się w mieszaninie 50 ml wody i 5 g (0,06 mola) wodoroglanu sodowego i do roztworu dodaje 3,27 g (0,01 mola) roztworu amidu kwasu N-(III-rzęd.-butylo)-3-metylo-3-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylooksy)-akrylowego w 100 ml czterowodorofuranu. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 2 godzin, po czym dodaje 500 ml wody i roztwór oziębia. Otrzymane kryształy odsącza się i suszy, otrzymując 2,17 g (80% wydajności) produktu o temperaturze topnienia $172—173^{\circ}C$. Po oczyszczeniu przez rekrytalizację z alkoholu izopropylowego otrzymany amid kwasu N-etoksykarbonylometylo-3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego topnieje w temperaturze $174—175^{\circ}C$.

Dla wzoru $C_9H_{12}ClN_5O_3$:

obliczono: C—39,49%; H—4,42%; N—25,59%

znaleziono: C—39,77%; H—4,38%; N—25,45%

Przykład III. Roztwór 3,27 g (0,01 mola) amidu kwasu N-(III-rzęd.-butylo)-3-metylo-3-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylooksy)-akrylowego i 1,5 g (0,0115 mola) 2-morfolinoetyloaminy w czterowodorofuranie utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym odparowuje czterowodorofuran pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość miesza z 40 ml heksanu i odsącza. Otrzymuje się 3 g (wydajność 100%) produktu o temperaturze topnienia $153—166^{\circ}C$. Po rekrytalizacji z bezwodnego alkoholu etylowego otrzymany amid kwasu N-(2-morfolino-etylo)-3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego topnieje w temperaturze $178—180^{\circ}C$.

Dla wzoru $C_{11}H_{17}ClN_5O_2$:

obliczono: C—43,93%; H—5,70%; N—27,95%

znaleziono: C—44,22%; H—5,68%; N—27,84%

Przykład IV. Mieszaninę 3,27 g (0,01 mola) amidu kwasu N- (III-rzęd. butylo) -3-metylo-3-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylooksy) -akrylowego, 4,65 g (0,05 mola) aniliny i 20 ml alkoholu n-amyłowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym przesącza, przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość rozpuszcza w 50 ml dwuchlorometanu. Roztwór ten ekstrahuje się 2 porcjami po 20 ml 1 n roztworu kwasu solnego, warstwę dwuchlorometanową suszy nad bezwodnym siarczanem magnezu, a następnie odparowuje dwuchlorometan pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozciera z chlorkiem butylu, otrzymując 0,3 g amidu kwasu N-fenilo-3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego o temperaturze topnienia 193—197°C. Po rekryształizacji z cykloheksanu produkt topnieje w temperaturze 198—202°C.

Dla wzoru $C_{11}H_{10}ClN_3O$:

obliczono: C—50,10%; H—3,82%; N—26,56%
znaleziono: C—49,98%; H—3,84%; N—26,39%

Przykład V. Mieszaninę 2,15 g (0,025 mola) 1-aminopirolidyny, 6,56 g (0,02 mola) amidu kwasu N- (III-rzęd. -butylo) -3-metylo-3-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylooksy)-akrylowego i 100 ml acetonitrylu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Wytrącony osad odsącza się i suszy, otrzymując 3,45 g (67% wydajności) 2,2-czterometylenohydrazidu kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego o temperaturze topnienia 222—224,5°C. Surowy produkt przekryształizowuje się z acetonitrylu.

Dla wzoru $C_9H_{13}ClN_6O$:

obliczono: C—42,11%; H—5,10%; N—32,74%
znaleziono: C—42,44%; H—4,88%; N—32,38%

Przykład VI. Mieszaninę 2,18 g (0,02 mola) 2-hydrazynopiridyny, 3,39 g (0,01 mola) N-(III-rzęd.-butylo) -3-metylo-3-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylooksy)-akrylamidu i 75 ml acetonitrylu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Wytrącony osad odsącza się i suszy, otrzymując 2,21 g (wydajność 79%) produktu o temperaturze topnienia 283—286°C (rozkład). Próbkę produktu oczyszcza się przez rozpuszczenie w rozcieńczonym kwasie metanosulfonowym i ponowne wytrącenie przez dodanie 10% roztworu wodorotlenku sodowego. Otrzymany 2-(2-pirydolo) hydrazid kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego topnieje w temperaturze 286—290°C (rozkład).

Dla wzoru $C_{10}H_{10}ClN_7O$:

obliczono: C—42,94%; H—3,60%; N—35,06%
znaleziono: C—42,75%; H—3,96%; N—34,75%

Przykład VII. 1 g (0,01 mola) trójetyloaminy i 1,90 g (0,01 mola) kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego miesza się z 20 ml dwumetyloformamidu w ciągu 10 minut i do otrzy-

manego roztworu dodaje 2,4 g (0,01 mola) nadchloranu N-(III-rzęd.-butylo)-5-metyloizoksazoliowego, po czym miesza w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się roztwór 4,4 g (0,04 mola) 2-hydrazynopirymidyny w 20 ml dwumetyloformamidu, miesza w ciągu 4 godzin i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu następnych 3 godzin. Następnie dodaje się 200 ml wody, odsącza wytrącony osad i suszy, otrzymując 2,25 g (80,5% wydajności) produktu o temperaturze topnienia 257—260°C. Po rekryształizacji z 80% roztworu acetonitrylu otrzymuje się krystaliczny wódzian 2-(2-pirymidylo) hydrazidu kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego o barwie żółtej i temperaturze topnienia 262—263°C.

Dla wzoru $C_9H_9ClN_3O \cdot H_2O$:

obliczono: C—36,19%; H—3,71%; N—37,52%
znaleziono: C—36,18%; H—3,75%; N—37,74%

Przykład VIII. Roztwór 4,56 g (0,02 mola) 1-aminohomopirerydyny i 3,28 g (0,01 mola) amidu kwasu N-(III-rzęd.-butylo)-3-metylo-3-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylooksy) -akrylowego w 50 ml czterowodorofuranu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i oleistą pozostałość rozpuszcza w 100 ml alkoholu izopropylowego. Wytrącony podczas oziębiania osad odsącza się i suszy, otrzymując 1,06 g (wydajność 37%) produktu o temperaturze topnienia 181—190°C. Po rekryształizacji z acetonitrylu otrzymany 2,2-sześciometylenohydrazid kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego topnieje w temperaturze 190—192°C.

Dla wzoru $C_{11}H_{17}ClN_6O$:

obliczono: C—46,39%; H—6,02%; N—29,52%
znaleziono: C—46,80%; H—5,85%; N—29,96%

Przykład IX. Mieszaninę 3,8 g (0,02 mola) kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego, 2,0 g (0,02 mola) trójetyloaminy i 40 ml dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 10 minut i do otrzymanego roztworu dodaje 4,8 g (0,02 mola) nadchloranu N-(III-rzęd.-butylo)-5-metyloizoksazoliowego i miesza w ciągu 1 godziny. Po dodaniu 5,2 g (0,052 mola) 1-aminopirerydyny mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 4 godzin, po czym do roztworu dodaje 250 ml alkoholu izopropylowego i wytrącony podczas oziębiania osad odsącza i suszy, otrzymując 2,22 g (wydajność 41%) produktu o temperaturze topnienia 238—243°C. Po rekryształizacji z acetonitrylu otrzymany krystaliczny 2,2-pięciometylenohydrazid kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego ma barwę żółtą i temperaturę topnienia 244—245°C.

Dla wzoru $C_{10}H_{15}ClN_6O$:

obliczono: C—44,36%; H—5,59%; N—31,05%
znaleziono: C—44,52%; H—5,28%; N—31,37%

Przykład X. 1,9 g (0,01 mola) kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego, 1 g (0,01 mola) trójetyloaminy i 20 ml dwumetyloforma-

midu miesza się w ciągu 10 minut, następnie dodaje 2,4 g (0,01 mola) nadchloranu N-(III-rzęd.-butylo)-5-metyloizoksazoliowego i miesza w ciągu 1 godziny. Do otrzymanego roztworu dodaje się mieszaninę 3,06 g (0,03 mola) 3,4,5-trójamino-4H-1,2,4-triazolu i 10 ml dwumetyloformamidu i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 16 godzin. Po dodaniu 200 ml wody wytrąca się osad, który odsąca się i suszy, otrzymując 1,5 g (wydajność 51%) produktu rozkładającego się częściowo powyżej 200°C. Po rekryształizacji z wody otrzymuje się zabarwione brązowo kryształy półhydratu 3,5-dwuamino-4-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonamido)-4H-1,2,4-triazolu o temperaturze topnienia 275—278°C (rozkład).

Dla wzoru $C_7H_9ClN_{10}O \cdot 1/2H_2O$:

obliczono: C—28,63%; H—3,43%; N—47,70%

znaleziono: C—28,58%; H—3,37%; N—47,45%

Przykład XI. 1,2 g (0,03 mola) wodorotlenku sodowego rozpuszcza się w 30 ml wody i dodaje 5,6 g (0,036 mola) chlorowodoru benzamidyny. Po 10-cio minutowym mieszanii dodaje się 3,28 g (0,01 mola) i miesza w ciągu 2 godzin. Otrzymany osad odsąca się, suszy i przekryształizowuje z acetonitrylu, otrzymując 0,83 g (wydajność 29%) produktu o temperaturze topnienia 220—224°C (rozkład). Po ponownym przekryształizowaniu z mieszaniny etanolu i acetonitrylu otrzymana N-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylo) benzamidyna topnieje w temperaturze 221—224°C (rozkład).

Dla wzoru $C_{12}H_{11}ClN_6O$:

obliczono: C—49,57%; H—3,81%; N—28,91%

znaleziono: C—49,95%; H—3,90%; N—29,12%

Przykład XII. 1,9 g (0,01 mola) kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego, 1,0 g (0,01 mola) trójetyloaminy i 20 ml dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 10 minut, po czym dodaje 2,4 g (0,01 mola) nadchloranu N-(III-rzęd.-butylo)-5-metyloizoksazoliowego i miesza w ciągu 1 godziny.

1,15 g (0,05 mola) sodu rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego alkoholu etylowego, dodaje 4,75 g (0,05 mola) chlorowodoru guanidyny i miesza w ciągu 1/2 godziny. Mieszaninę przesącza się i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml dwumetyloformamidu i dodaje do roztworu przygotowanego uprzednio. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 24 godzin, wlewa do 100 ml wody i chłodzi. Wytrącony osad odsąca się i suszy, otrzymując 0,88 g produktu o temperaturze topnienia 229—233°C (rozkład).

Produkt rozpuszcza się w mieszaninie 15 ml wody i 2 ml kwasu metanosulfonowego na ciepło i dodaje 4 ml stężonego kwasu solnego. Po pewnym czasie odsąca się wytrącony osad i suszy, otrzymując dwuwodnian chlorowodoru (3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylo) guanidyny o temperaturze topnienia 295°C (wydajność 35%) (rozkład). Porównując z próbką przygotowaną inną metodą, produkt zachowuje się identycznie podczas analizy

chromatograficznej, wykazuje identyczne widmo w podczerwieni i nie wykazuje żadnego obniżania temperatury topnienia.

Przykład XIII. 0,09 g (0,004 mola) sodu rozpuszcza się w 10 ml bezwodnego alkoholu etylowego i dodaje 0,382 g (0,004 mola) chlorowodoru guanidyny. Po półgodzinnym mieszanii do mieszaniny dodaje się 0,3 g (0,0009 mola) amidu kwasu N-(III-rzęd.-butylo)-3-metylo-3-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylo)-akrylowego i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, rozcieńcza 25 ml wody i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony osad odsąca się i suszy, otrzymując 0,15 g (wydajność 60%) dwuhydratu chlorowodoru (3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylo) guanidyny o temperaturze topnienia 295°C (rozkład).

Przykład XIV. Mieszaninę 3,8 g (0,02 mola) kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarboksylowego i 2 g (0,02 mola) trójetyloaminy w 40 ml dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 10 minut i do otrzymanego roztworu dodaje 4,8 g (0,02 mola) nadchloranu N-(III-rzęd.-butylo)-5-metyloizoksazoliowego, po czym miesza w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się roztwór 9,12 g (0,08 mola) izopropylidenoaminoguanidyny w 20 ml dwumetyloformamidu i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin. Po dolaniu 250 ml wody wytrąca się osad, który odsąca się i suszy, otrzymując 4,35 g (wydajność 76%) 1-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylo)-3-izopropylidenoaminoguanidyny o temperaturze topnienia 171—178°C. Po rekryształizacji z acetonitrylu produkt ma postać kryształów o barwie jasnożółtej, topniejących w temperaturze 183—186°C.

Dla wzoru $C_8H_{13}ClN_8O$:

obliczono: C—37,96%; H—4,60%; N—39,36%

znaleziono: C—38,01%; H—4,65%; N—39,15%

Przykład XV. 1,0 g (0,044 mola) sodu rozpuszcza się w 200 ml wrzącego alkoholu izopropylowego, dodaje 6,38 g (0,024 mola) wodzianu siarczanu hydroksyguanidyny i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się 6,54 g (0,02 mola) amidu kwasu N-(III-rzęd.-butylo)-3-metylo-3-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylo)-akrylowego i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny, po czym mieszaninę chłodzi się i przesącza. Żółty osad przemywa się wodą i alkoholem izopropylowym, i suszy, otrzymując 2,75 g (wydajność 56%) 1-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylo)-3-hydroksyguanidyny o temperaturze topnienia 188—200°C (pieni się). Po rekryształizacji z mieszaniny woda-dwumetyloformamid otrzymany produkt topnieje w temperaturze 200—202°C (rozkład).

Dla wzoru $C_8H_8ClN_7O_2$:

obliczono: C—29,34%; H—3,28%; N—39,92%

znaleziono: C—29,42%; H—3,25%; N—40,01%

P r z y k ł a d XVI. Roztwór 1,08 g (0,0033 mola) amidu kwasu N-(III-rzęd.-butylo)-3-metylo-3-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylooksy)-akrylowego i 1,1 g (0,0067 mola) benzyloksyguanidyny w 30 ml czterowodorofuranu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje 20 ml alkoholu izopropylowego. Wytrącony osad odsącza się i suszy, otrzymując 0,95 g produktu o temperaturze topnienia 105—110°C. Po skrzepnięciu produkt topnieje w temperaturze około 160°C, a po rekryształizacji z benzenu otrzymana czysta 1-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylo)-3-benzyloksyguanidyna ma postać kryształów o barwie jasnożółtej, topniejących w temperaturze 163—166°C.

Dla wzoru $C^{18}H^{14}ClN_7O_2$:

obliczono: C—46,50%; H—4,20%; N—29,21%

znaleziono: C—46,72%; H—4,23%; N—29,45%

Postępując w sposób opisany w przykładach XII i XIV, lecz stosując zamiast kwasu pirazynokarbonylowego, soli izoksazoliowej i guanidyny równoważne ilości związków o wzorach 4 i 5, w których X, R⁵, R⁶ i R⁷ mają znaczenie podane w tablicy 1 oraz związków o wzorze H₂NR, w którym R oznacza grupę o wzorze —C(=NR¹)—NR²R³, w którym R¹, R² i R³ mają znaczenie podane w tablicy 1, otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym X i R mają znaczenie podane w tablicy 1.

Tablica 1

Numer przykłądu	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Temperatura topnienia produktu
XVII	H	wzór 6	H	(CH ₃) ₃ C—	—CH ₃	H	216-219,5°C
XVIII	H	wzór 7	H	(CH ₃) ₃ C—	—CH ₃	H	175,5-179,5°C

Pirazynokarbonyloguanidyny podane w tablicy 1 można także otrzymać stosując sposób analogiczny do opisanego w przykładach XIII i XVI.

P r z y k ł a d XIX. Mieszaninę 1,9 g (0,001 mola) kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylowego i 1,0 g (0,001 mola) trójetyloaminy w 20 ml dwumetyloformamidu miesza się w ciągu 10 minut, po czym dodaje 2,4 g (0,001 mola) nadchloranu N-(III-rzęd.-butylo)-5-metyloizoksazoliowego i miesza w ciągu 1 godziny.

1,04 g (0,045 mola) sodu rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego alkoholu etylowego, dodaje 5,5 g (0,05 mola) chlorowodoru aminoguanidyny i miesza w ciągu 45 minut. Mieszaninę przesącza się i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się z 10 ml dwumetyloformamidu, dodaje do roztworu przygotowanego poprzednio i miesza w ciągu 24 godzin, a następnie oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem.

Po dolaniu 100 ml wody wydziela się osad, który odsącza się, rozpuszcza w wodzie z dodatkiem kwa-

su metanosulfonowego i przesącza po dodaniu węgla drzewnego. Przesącz zobojętnia się rozcieńczonym wodorotlenkiem sodowym, chłodzi, odsącza wytrącony osad i suszy, otrzymując 1-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonamido) guanidynę o temperaturze topnienia 281—282°C (rozkład). W porównaniu z próbką przygotowaną inną metodą produkt ten zachowuje się identycznie podczas analizy chromatograficznej, wykazuje identyczne widmo w podczerwieni i nie wykazuje żadnego obniżenia temperatury topnienia.

P r z y k ł a d XX. Postępując w sposób opisany w przykładzie XIX, lecz zastępując chlorowodorek aminoguanidyny równoważną ilością jodowodoru 1-amino-3-benzyloguanidyny otrzymuje się 1-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonamido)-3-benzyloguanidynę, która topnieje w temperaturze 120—130°C, krzepnie powyżej 200°C i następnie wykazuje temperaturę topnienia 243—246°C (rozkład).

Dla wzoru $C_{13}H_{15}ClN_6O$:

obliczono: C—46,60%; H—4,52%; N—33,48%

znaleziono: C—46,24%; H—4,73%; N—33,47%

P r z y k ł a d XXI. 0,5 g (0,022 mola) sodu rozpuszcza się w 100 ml wrzącego alkoholu izopropylowego, dodaje 5,25 g (0,024 mola) jodowodoru 1,3-dwuaminoguanidyny i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się 3,27 g (0,01 mola) amidu kwasu

N-(III-rzęd.-butylo)-3-metylo-3-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonylooksy)-akrylowego i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny. Wytrącony żółty osad odsącza się, przemycza wodą i suszy, otrzymując 1,94 g (wydajność 70%) produktu, który częściowo rozkłada się w temperaturze powyżej 185°. Próbkę oczyszcza się rozpuszczając w rozcieńczonym kwasie solnym i ponownie wytrącając dodatkiem stężonego roztworu wodorotlenku amonowego. Otrzymany wodzien 1-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonamido)-3-aminoguanidyny topnieje w temperaturze 196—200°C (pieni się).

Dla wzoru $C_8H_{10}ClN_5O \cdot H_2O$:

obliczono: C—25,95%; H—4,36%; N—45,40%

znaleziono: C—26,17%; H—4,44%; N—45,87%

P r z y k ł a d XXII. Postępując w sposób opisany w przykładzie XXI, zastępując jodowodorek 1,3-dwuaminoguanidyny równoważną ilością jodowodoru 2-hydrazyno-2-imidazolinę, otrzymuje się 1-(3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonamido)-2,

3-etylenoguanidynę o temperaturze topnienia 250 — 251°C (rozkład).

Dla wzoru $C_8H_{11}ClN_6O$:

obliczono: C—35,49%; H—4,10%;

znaleziono: C—35,36%; H—4,17%;

Postępując w sposób opisany w przykładach XIX i XXI, stosując odpowiednie produkty wyjściowe, otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru, a R oznacza grupę $-NH-C(=NH)-NHCH_3$. Związek ten topnieje w temperaturze 305 — 309°C.

Przykład XXIII. 0,5 g (0,012 mola) cyjanamidu dodaje się do gorącego roztworu 0,23 g (0,01 mola) sodu w 100 ml alkoholu izopropylowego i mieszając utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu pół godziny. Następnie dodaje się 3,27 g (0,01 mola) amidu kwasu N-(III-rzęd.-butylo)-3- (3,5-dwuamino- 6-chloropirazynokarbonyloksy)-krotonowego i ogrzewa w ciągu 1 godziny. Po odsączeniu na gorąco otrzymuje się żółty osad, który rozpuszcza się w 100 ml wody i roztwór przesącza. Przesącz zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym i wytrącony osad odsącza i suszy, otrzymując 1,50 g (wydajność 71%) N-cyano-3,5-dwuamino-6-chloropirazynokarbonamidu o temperaturze topnienia powyżej 330°C. Produkt oczyszcza się przez rekrytalizację z nitrometanu.

Dla wzoru $C_8H_5ClN_6O$:

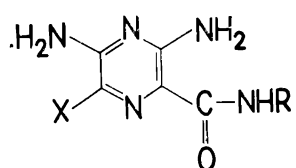
obliczono: C—33,89%; H—2,37%; N—39,53%

znaleziono: C—33,94%; H—2,50%; N—39,48%

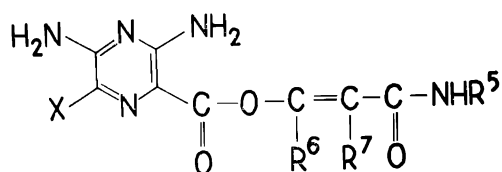
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych amidowych kwasu pirazynokarboksylowego o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R oznacza niższy rodnik alkilowy, fenyloalkilowy lub morfolinoalkilowy, rodnik pirydyloaminowy, pirymidynyloaminowy, 1-pirolidynyloowy, 1-piperidynyloowy, 1-sześciowodoro-1-azepinyloowy, 4-(3,5-dwuamino-1,2,4-triazolilowy, grupę o wzorze $-C(=NH)C_6H_5$, grupę o wzorze $-C(=NR^1)-NR^2R^3$, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R^2 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, chlorowcoalkilowy, alkilidenoaminowy, alkoksyfenyloalkilowy lub fenyloalkoksylowy, a R^3 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, przy czym, gdy R^1 i R^2 oznaczają niższe rodniki alkilowe, wówczas mogą być ze sobą połączone, tworząc z atomami azotu, do których są przyłączone, pierścień heterocykliczny, albo R oznacza grupę o wzorze $-NH-C(=NH)-NHR^4$, w którym R^4 oznacza atom wodoru lub grupę aminową, albo R oznacza grupę cyjanową, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^5 oznacza niższy rodnik alkilowy, R^6 oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik fenyloowy lub anion o wzorze 3, a R^7 oznacza atom wodoru lub rodnik węglowodorowy, przy czym, jeżeli R^7 jest połączony z podstawnikiem R^6 , wówczas razem z atomami węgla, z którymi oba te podstawniki są połączone, tworzą rodnik o-fenylenowy, zaś X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze H_2NR , w którym R ma wyżej podane znaczenie.

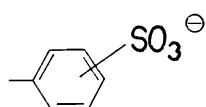
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku polarnego rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury około 150°C.



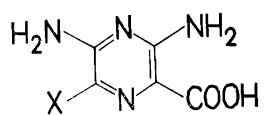
Wzór 1



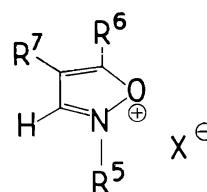
Wzór 2



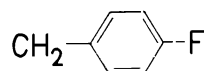
Wzór 3



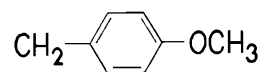
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7