

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

67 965

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 12.IV.1968 (P 126 417)

Pierwszeństwo: 13.IV.1967 Stany  
Zjednoczone  
Ameryki

Opublikowano: 20.VIII.1973

Kl. 12p,6

MKP C07d 51/76

UKD

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

## Sposób wytwarzania pochodnych pirazynoiloguanidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych pirazynoiloguanidyny.

Jedyna znana, racjonalna metoda wytwarzania pochodnych pirazynoiloguanidyny polega na reakcji estrów kwasu pirazynowego albo związków im pokrewnych, takich jak pirazynooksazononów z guanidyną. Stwierdzono jednakże, że niektóre pochodne guanidyny nie reagują z tymi związkami ewentualnie reagują bardzo powoli. Poszukiwania dotyczyły więc możliwości zastosowania związku pirazynoilogowego odznaczającego się zwiększoną reaktywnością. W wyniku tych prac stwierdzono, że związkami odznaczającymi się znacznie większą reaktywnością niż stosowane dotychczas estry, a przy tym dającymi się łatwo syntetyzować, są azydki kwasu pirazynowego. Zaletą azydków jest to, że reagują one szybko z pochodnymi guanidyny, także tymi, które nie reagowały z estrami i pirazynooksazonami. Ponadto — w większości przypadków — zastosowanie azydków, dzięki większej szybkości reakcji, pozwala uzyskiwać produkt końcowy z wyższą wydajnością i o wyższym stopniu czystości.

Sposób wytwarzania pochodnych pirazynoiloguanidyny o wzorze ogólnym 3, w którym R oznacza wodór, grupę hydroksylową, grupę alkilową zawierającą korzystnie 1—6 atomów węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, na przykład metylową, etylową, n-propylową, n-butyłową, n-pentylową, n-heksylową lub ich izomery o rozgałęzionych łań-

2

cuchach, a zwłaszcza grupę metylową lub etylową, jednopierścieniową grupę aryłową, korzystnie fenylową, niepodstawioną lub podstawioną korzystnie chlorowcem, takim jak chlor lub brom, grupę merkaptu, grupę tioalkilową zawierającą 1—5 atomów węgla, korzystnie tiometylową, tioetylową lub tiopropylową, grupę tioalkilofenylową, w której grupa alkilowa zawiera 1—3 atomów węgla, na przykład grupę tiobenzylową i tioetylofenylową, grupę o wzorze ogólnym 4, w którym R<sup>5</sup> oznacza wodór, grupę alkilową (zawierającą korzystnie 1—6 atomów węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, n-butyłowa, n-pentylowa lub n-heksylowa albo ich izomery o budowie rozgałęzionej, a najkorzystniej grupę metylową lub etylową), grupę alkenylową (zawierającą 2—5 atomów węgla, korzystnie grupę allilową lub propenylową), zaś R<sup>6</sup> oznacza wodór, grupę alkenylową (zawierającą 2—5 atomów węgla, korzystnie grupę allilową lub propenylową), grupę cykloalkilową (zawierającą 3—8 atomów węgla, korzystnie grupę cyklopropylową, cyklopentylową lub cykloheksylową), jednopierścieniową grupę aryłową (korzystnie fenylową, niepodstawioną lub podstawioną, na przykład grupę alkilową zawierającą 1—3 atomów węgla lub chlorowcem, najkorzystniej zaś chlorem, bromem lub fluorem), grupę alkilową zawierającą 1—6 atomów węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, n-butyłowa, n-pentylowa lub n-heksylowa albo ich izomery o rozgałęzionym łańcu-

chu, nie podstawioną lub podstawioną na przykład grupą wodorotlenową, dwualkilaminową, w której każda z grup alkilowych zawiera 1—4 atomów węgla, korzystnie jeżeli jest grupą metylową lub etylową, grupą cykloalkilową zawierającą w pierścieniu 3—8 atomów węgla, korzystnie grupę cyklopropylową, cyklopentylową lub cykloheksylową, jednopierścieniową grupę aryłową, korzystnie fenyłową, nie podstawioną lub podstawioną na przykład grupą alkilową zawierającą 1—3 atomów węgla lub chlorowcem, a najkorzystniej chlorem, bromem lub fluorem, grupą  $\omega$ ,  $\omega$ ,  $\omega$ -trójfluorową, grupą heterocykliczną, taką jak pikolilową, furfurylową lub inną, grupą alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, korzystnie grupą metoksylową lub etoksylową, przy czym jeżeli  $R^5$  i  $R^6$  oznaczają niższe grupy alkilowe to mogą one tworzyć wraz z atomem azotu, do którego są przyłączone, grupę heterocykliczną, taką jak grupa pirolidynylową, piperidynową lub podobne, a  $R^1$  oznacza chlorowec, na przykład chlor lub brom; grupę alkilową zawierającą 1—6 atomów węgla, taką jak grupa metylową, etylową, n-propylową, n-butylową, n-pentylową lub n-heksylową albo ich izomery o rozgałęzionych łańcuchach; jednopierścieniową grupę aryłową, a zwłaszcza fenyłową, nie podstawioną lub podstawioną, na przykład chlorowcem, korzystnie chlorem lub bromem;  $R^2$  i  $R^3$  mogą być jednakowe lub różne i oznaczają wodór albo grupę alkilową zawierającą 1—6 atomów węgla, korzystnie grupę metylową, etylową lub propylową, przy czym jeżeli  $R^2$  i  $R^3$  są grupami alkilowymi, to mogą one tworzyć wraz z atomem azotu, do którego są przyłączone grupę cykliczną, a zwłaszcza 2-imidazolinyłową lub 3, 4, 5, 6-czterowodoro-2-pirydynylową;  $R^4$  oznacza wodór; grupę alkilową zawierającą 1—6 atomów węgla, korzystnie grupę metylową, etylową lub propylową; niższą grupę alkilową podstawioną grupą aryłową (taką jak grupa naftyłową lub fenyłową), jednopierścieniową grupą aryłową zawierającą jako podstawnik chlorowec (a najlepiej chlor lub fluor) albo grupę alkilową bądź alkoksylową (zawierającą 1—3 atomów węgla), grupą heterocykliczną (taką jak ośmiowodoro-1-azocynyłową, sześciowodoro-1-azepinyłową albo pirydyłową) lub grupą wodorotlenową; jednopierścieniową grupę aryłową, korzystnie fenyłową, niepodstawioną lub podstawioną na przykład grupą alkilową zawierającą 1—3 atomów węgla (taką jak metylową, etylową lub propylową), grupą alkoksylową zawierającą 1—3 atomów węgla (taką jak metoksylową, etoksylową i propoksylową), chlorowcem (korzystnie chlorem lub fluorem); w przypadkach gdy  $R^3$  i  $R^4$  są niższymi grupami alkilowymi mogą one być połączone bezpośrednio albo poprzez heterogenny atom, a zwłaszcza atom tlenu lub azotu, tworząc wraz z azotem, do którego są one przyłączone pierścień 5—8 członowy, takie jak pierścień 1-pirolidynylowy, piperidynowy, morfolinowy i podobne, polega na reakcji azydku kwasu pirazynowego o wzorze ogólnym 1, w którym  $R$  i  $R^1$  mają wyżej podane znaczenie, z guanidyną o wzorze ogólnym 2, w którym  $R^2$ ,  $R^3$  i  $R^4$  mają wyżej podane znaczenie, zgodnie ze schematem 1. Otrzyma-

ny związek o wzorze 3 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasami.

Zazwyczaj azydek kwasu pirazynowego dodaje się do bezwodnego roztworu guandiny (w postaci wolnej zasady) w rozpuszczalniku organicznym którym jest związek zawierający grupy wodorotlenowe o prostej lub rozgałęzionej budowie łańcucha, albo cykliczny, na przykład metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol, heksanol, cyklopentanol, cykloheksanol oraz związki podobne, bądź 2-alkoksyetanol i związki pokrewne, a najlepiej 2-propanol. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury odpowiadającej co najmniej temperaturze uzyskiwanej przy ogrzewaniu za pomocą łaźni parowej, najkorzystniej jest jeżeli temperatura reakcji jest bliska lub równa temperaturze wrzenia mieszaniny. Czas reakcji wynosić może od kilku minut do 5—6 godzin, zazwyczaj wystarcza 30 minut. Produkt końcowy można wydzielić z mieszaniny poreakcyjnej znanymi sposobami, na przykład przez dodanie dużych ilości lodowatej wody (zazwyczaj 2 objętości wody na 1 objętość mieszaniny), a następnie przez odfiltrowanie wytrąconego osadu, albo wydzielenie go innymi sposobami i wysuszenie. Osad ten można następnie rozpuścić w wodzie zakwaszonej kilkoma kroplami kwasu nieorganicznego. Otrzymany roztwór podaje się filtracji, przesącz zakwasza kwasem nieorganicznym, zastosowanym w niewielkim nadmiarze (zazwyczaj kwasem solnym), a wytrącony osad odsącza się i suszy.

Azydki kwasu pirazynowego są stosowane nie tylko jako substancje wyjściowe w omawianej syntezie. Niektóre spośród nich mogą być przydatne jako związki biologicznie czynne. Związki te można syntetyzować z odpowiednich hydrazydów kwasu pirazynowego przez dwuazowanie azotynem metalu alkalicznego w silnie kwaśnym środowisku. Azotyn metalu alkalicznego (przeważnie jest nim azotyn sodowy, stosowany w postaci wodnego roztworu) dodaje się powoli, najlepiej pod powierzchnią cieczy, do mieszanego roztworu hydrazynu w rozcieńczonym kwasie nieorganicznym, zazwyczaj około 0,5 n kwasie solnym. Stosować można także roztwory innych kwasów na przykład kwasu siarkowego lub bromowodorowego w stężeniu od 0,5 do około 1 gramorównoważnika na litr. W czasie dodawania azotynu temperatura mieszaniny może odpowiadać temperaturze otoczenia albo być od niej wyższa — aż do temperatury łaźni parowej; temperatura jest zwykle na tyle wysoka, że wystarcza do rozpuszczania hydrazynu. Z mieszaniny reakcyjnej wytrąca się azydek kwasu pirazynowego. Otrzymywane w opisany sposób azydki można oczyścić i określić ich właściwości. Są one jednakże substancjami nietrwałymi, rozkładającymi się w sposób wybuchowy przy ogrzewaniu. Dlatego w procesie według wynalazku stosuje się z reguły produkt nieoczyszczony, wysuszony w łagodnych warunkach, o nieustalonej charakterystyce.

Stosowane jako substancje wyjściowe pochodne hydrazynu kwasu pirazynowego można łatwo zsyntetyzować znanymi metodami; związki te i sposób ich otrzymywania opisano w przykładach I—XXI.

Pochodne pirazynoiloguanidyny, wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być stosowane jako środki o działaniu moczopędnym oraz o działaniu wzmagającym wydalanie wraz z moczem jonów sodowych. Różnią się one od większości znanych i skutecznych środków moczopędnych tym, że sprzyjają one w sposób selektywny wydzieleniu jonów sodowych, nie powodując wzmożonego wydzielenia jonów potasowych. Ubytek potasu powodowany działaniem znanych środków moczopędnych był często, przyczyną silnego osłabienia mięśniowego. Ponieważ związki, wytwarzane sposobem według wynalazku zasadniczo nie wpływają na wydalanie jonów potasowych z organizmu, mają one wyraźną przewagę nad innymi środkami moczopędnymi. Jako środki moczopędne, omawiane związki mogą być stosowane w leczeniu obrzęków i nadciśnienia oraz innych chorób, w których stosuje się ten rodzaj terapii. Związki, wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być także podawane razem z innymi środkami moczopędnymi sprzyjającymi jednocześnie wydzieleniu jonów potasowych i sodowych. Cechą znamionową łącznego stosowania nowych pochodnych pirazynoiloguanidyny, wytwarzanych sposobem według wynalazku, ze znanymi związkami moczopędnymi jest to, że powodują one obniżenie ilości wydzielanych jonów potasowych i przeciwdziałają niepożądanym skutkom działania znanych środków moczopędnych. Dlatego związki wytwarzane sposobem według wynalazku są także przydatne jako dodatki do innych środków moczopędnych, zapobiegających wydzieleniu potasu z organizmu.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wy-

nalazku, przy czym przykłady I—XXI dotyczą wytwarzania substancji wyjściowych — hydrazydów kwasu pirazynowego, a przykłady XXII—LXXXIII dotyczą wytwarzania produktów — pochodnych pirazynoiloguanidyny.

Przykład I. Do roztworu zawierającego 10,0 g (0,04 mola) estru metylowego kwasu 3-amino-5-dwuetyloamino-6-chloropirazynowego w 250 ml etanolu dodaje się 20 ml 640/0 wodnego roztworu hydrazyny i utrzymuje całość w stanie wrzenia pod ciśnieniem zwrotną, w ciągu 4 godzin. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość podestylacyjną odmywa wodą i suszy uzyskując 9,0 g (870/0) hydrazidu kwasu 3-amino-5-dwuetyloamino-6-chloropirazynowego o temperaturze topnienia 137—140°C. Po przekrystalizowaniu z 2-propanolu produkt topnieje w temperaturze 142—145°C.

Analiza elementarna:

$C_9H_{15}ClN_6O$  powinno być %:

C—41,79; H—5,84; N—32,49

oznaczono %:

C—42,00; H—6,05; N—32,10

Stosując metodykę syntezy analogiczną do opisanej w przykładzie I z tym, że zamiast estru metylowego kwasu 3-amino-5-dwuetyloamino-6-chloropirazynowego używa się do reakcji w ilościach równomolowych estry metylowe kwasu 3-amino-5-R-6-R<sup>1</sup>-pirazynowego wymienione w tablicy 1 (rubryka „substancja wyjściowa”) otrzymuje się — zgodnie ze schematem reakcji 2 odpowiednie hydrazydy kwasu 3-amino-5-R-6-R<sup>1</sup>-pirazynowego, podane w tablicy 1 (rubryka „produkt”).

Tablica 1 — Schemat 2

| Substancja wyjściowa |                                                                            |                | Produkt                    |                        |                     |              |                           |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|------------------------|---------------------|--------------|---------------------------|
| Przykład             | R                                                                          | R <sup>1</sup> | Temperatura topnienia (°C) | Wzór                   | Skład elementarny C | H            | Obliczone<br>znaleziono N |
| 1                    | 2                                                                          | 3              | 4                          | 5                      | 6                   | 7            | 8                         |
| II                   | $C_2H_5NH$                                                                 | Cl             | 168—170                    | $C_7H_{11}ClN_6O$      | 36,45<br>36,71      | 4,80<br>4,87 | 36,44<br>36,71            |
| III                  | $CH_2=XHCH_2NH-$                                                           | Cl             | 158—160                    | $C_8H_{11}ClN_6O$      | 39,59<br>39,66      | 4,57<br>4,77 | 34,63<br>34,65            |
| IV                   | $\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ C_2H_5 \end{array}$ | Cl             | 134—136                    | $C_9H_{13}ClN_6O$      | 39,27<br>39,36      | 5,36<br>5,51 | 34,35<br>34,36            |
| V                    | $\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ CH_3 \end{array}$   | Cl             | 132—134                    | $C_8H_{13}ClN_6O$      | 39,27<br>39,00      | 5,36<br>5,50 | 34,35<br>34,34            |
| VI                   | wzór 7                                                                     | Cl             | 158—160                    | $C_{12}H_{12}Cl_2N_6O$ | 44,05<br>43,86      | 3,70<br>3,75 | 25,69<br>25,61            |

| 1     | 2                                                                                              | 3      | 4                | 5                                                     | 6                       | 7            | 8              |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|--------------|----------------|
| VII   | $\text{CH}_3\text{—NH—}$                                                                       | Cl     | 257—260          | $\text{C}_6\text{H}_9\text{ClN}_6\text{O}$            | związek nie oczyszczony |              |                |
| VIII  | $n\text{—C}_4\text{H}_9\text{—NH—}$                                                            | Cl     | 62—65            | $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}$         | 41,78<br>42,10          | 5,84<br>6,01 | 32,49<br>32,63 |
| IX    | $n\text{—C}_3\text{H}_7\text{—NH—}$                                                            | Cl     | 171—173          | $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}$         | 39,27<br>39,33          | 5,35<br>5,38 | 35,35<br>35,46 |
| X     | $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH—}$                                                           | Cl     | 184—185          | $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClN}_6\text{O}_2$       | 34,08<br>34,31          | 4,50<br>4,59 | 34,07<br>34,38 |
| XI    | wzór 9                                                                                         | Cl     | 143—145          | $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}$      | 44,36<br>44,52          | 5,58<br>5,71 | 31,05<br>30,85 |
| XII   | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N—CH}_2\text{CH}_2\text{NH—} \end{array}$  | Cl     | 161—163          | $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ClN}_7\text{O}$         | 39,49<br>39,86          | 5,89<br>5,94 | 35,82<br>36,04 |
| XIII  | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3\text{S} \end{array}$                 | Cl     | 240—242          | $\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}_8$          | 30,84<br>31,11          | 3,45<br>3,45 | 29,27<br>29,92 |
| XIV   | HS                                                                                             | Cl     | 218—220          | $\text{C}_5\text{H}_6\text{ClN}_5\text{OS}$           | związek nie oczyszczony |              |                |
| XV    | HO                                                                                             | Cl     | 300              | $\text{C}_5\text{H}_6\text{ClN}_5\text{O}_2$          | 29,49<br>29,58          | 2,97<br>3,16 | 34,40<br>34,17 |
| XVI   | $n\text{—C}_3\text{H}_7\text{S—}$                                                              | Cl     | 166—168          | $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_5\text{OS}$        | 36,71<br>37,08          | 4,62<br>4,44 | 26,76<br>27,15 |
| XVII  | $\text{CH}_3$                                                                                  | Br     | 202—205          | $\text{C}_6\text{H}_8\text{BrN}_5\text{O}$            | 29,28<br>29,20          | 3,28<br>3,09 | 28,46<br>28,60 |
| XVIII | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \end{array}$                            | wzór 8 | 153—154          | $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$        | 57,34<br>57,77          | 5,92<br>5,81 | 30,86<br>30,71 |
| XIX   | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{S—} \end{array}$       | Cl     | 196—199          | $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{OS}$        | 33,94<br>34,13          | 4,07<br>3,68 | 28,27<br>28,68 |
| XX    | $n\text{—C}_5\text{H}_{11}\text{S—}$                                                           | Cl     | 265—267<br>(HCl) | $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{OS.HCl}$ | 36,81<br>37,01          | 5,25<br>5,00 | 21,47<br>21,63 |
| XXI   | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N—} \\ n\text{—C}_3\text{H}_7 \end{array}$ | Cl     | 133—136          | $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}$         | 41,78<br>41,92          | 5,84<br>5,84 | 32,49<br>32,31 |

Przykład XXII. Do mieszanego roztworu 10 g hydrazidu kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynowego (0,05 mola) w 350 ml 0,5 n kwasu solnego, utrzymywanego w temperaturze 50—55°C, dodaje się w ciągu 45 minut 20 ml wodnego roztworu zawierającego 3,45 g (0,05 mola) azotynu sodowego. Wytrącony osad oddziela się przez odsączenie, starannie przemywa wodą i suszy, otrzymując 6,4 g (60%) azydku kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynowego, topniejącego w 160°C (może nastąpić rozkład zachodzący w sposób wybuchowy). Produkt oczyszcza się przez rozpuszczenie w acetonie i wytrącenie wodą; temperatura topnienia oczyszczonego produktu pozostaje jednak niezmienną.

Analiza elementarna:

$\text{C}_5\text{H}_4\text{ClN}_7\text{O}$  powinno być %:

C—28,22; H—1,89; N—45,90

oznaczono %:

C—28,35; H—2,26; N—45,71

Do mieszanego roztworu 0,46 g sodu (0,02 grama atomu) w 50 ml 2-propanolu dodaje się 2 g chlorowodorku guanidyny (0,002 mola) utrzymując następnie całość w stanie wrzenia w ciągu

30 minut. Po upływie tego czasu mieszaninę schładza się i odsącza z niej wytrącony chlorek sodowy. Do przesączu dodaje się 1,07 g (0,005 mola) azydku kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynowego, a następnie całość ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 30 minut, po czym wylewa do 100 ml lodowatej wody. Wytrącony osad odsącza się i suszy. Osad ten rozpuszcza się następnie w 50 ml wody zakwaszonej kilkoma kroplami kwasu solnego, całość poddaje się filtracji, a do przesączu dodaje się 10 ml 6 n kwasu solnego. Wytrąca się osad, który odsącza się i suszy otrzymując 0,4 g (31%) dwuwodnego chlorowodorku 3,5-dwuamino-6-chloropirazynoiloguanidyny o temperaturze topnienia 285—288°C. Po starannym oczyszczeniu temperatura topnienia produktu wzrasta do 295°C.

Analiza elementarna:

$\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN}_7\text{O.HCl.2 H}_2\text{O}$  powinno być %:

C—23,85; H—4,00; N—32,45

oznaczono %:

C—23,93; H—4,40; N—32,27

Temperatura topnienia wolnej zasady wynosi 240,5—241,5°C, a jej chlorowodorku — 293,5°C.

Stosując metodykę syntezy analogiczną do opisanej w przykładzie XXII ale zastępując użyty hydrazyd kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynowego równomolowymi ilościami hydrazydów kwasu 3-amino-5-R-6-R<sup>1</sup> pirazynowego, wymienionymi w tablicy 2, otrzymano — zgodnie ze schematem reakcji 3 — odpowiednie azydki kwasu 3-amino-5-R-6-R<sup>1</sup>-pirazynowego, których właściwości w większości przypadków nie charaktery-

zowano. Następnie zastępując azydek kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynowego tymi azydkami, a guanidynę jej 2-R<sup>2</sup>-3-R<sup>3</sup>-3-R<sup>4</sup> pochodnymi wymienionymi w tej samej tablicy, użytymi odpowiednio w ilościach równomolowych, otrzymuje się 1-(3-amino-5-R-6-R<sup>1</sup>-pirazynoilo)-2-R<sup>2</sup>-3-R<sup>3</sup>-3-R<sup>4</sup>-guanidyny wymienione i scharakteryzowane w tablicy 2.

Tablica 2 — Schemat 3

| Przykład | Substancja<br>wyjściowa<br>otrzymana<br>według<br>przykładu | R                                                                                                                                      | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | Tempera-<br>tura top-<br>nienia<br>azydru |             | Wzór sumaryczny<br>produktu                                        |
|----------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------|
|          |                                                             |                                                                                                                                        |                 |                |                |                | 8                                         | 9           |                                                                    |
| 1        |                                                             | 3                                                                                                                                      | 4               | 5              | 6              | 7              |                                           |             | 10                                                                 |
| XXIII    | I                                                           | (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N—                                                                                       | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 215         | C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>7</sub> O                 |
| XXIV     | II                                                          | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH—                                                                                                      | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 217—218     | C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>7</sub> O                  |
| XXV      | III                                                         | CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> NH—                                                                                                 | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 213—214     | C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>7</sub> O                  |
| XXVI     | —                                                           | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N—                                                                                                     | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | —                                         | 262         | C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> HCl   |
| XXVII    | IV                                                          | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$   | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 229—230     | C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>7</sub> O                  |
| XXVIII   | V                                                           | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH—NH—} \\ \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 215         | C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>7</sub> O                  |
| XXIX     | VI                                                          | wzór 7                                                                                                                                 | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 225—226     | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>7</sub> O   |
| XXX      | —                                                           | wzór 8                                                                                                                                 | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H              | —                                         | 212—213     |                                                                    |
| XXXI     | VII                                                         | CH <sub>3</sub> NH—                                                                                                                    | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 238—239     | C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>7</sub> O                  |
| XXXII    | VIII                                                        | n—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NH—                                                                                                    | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 219,5       | C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>7</sub> O                 |
| XXXIII   | IX                                                          | n—C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NH—                                                                                                    | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 221—222     | C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>7</sub> O                  |
| XXXIV    | X                                                           | HO(CH <sub>2</sub> )NH—                                                                                                                | Cl              | H              | H              | H              | 153°C                                     | 272—273     | C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> HCl |
| XXXV     | —                                                           | n—C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> —                                                                                                     | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 194,5—196,5 |                                                                    |
| XXXVI    | XI                                                          | wzór 9                                                                                                                                 | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 219—220     | C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>7</sub> O                 |
| XXXVII   | XII                                                         | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —NH                                                                   | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 192,5—194,5 | C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>9</sub> O                 |
| XXXVIII  | XIII                                                        | CH <sub>3</sub> S—                                                                                                                     | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 234,5—236,5 | C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>6</sub> OS                  |
| XXXIX    | XIV                                                         | HS—                                                                                                                                    | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 236,5       | C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>6</sub> OS                  |
| XL       | —                                                           | wzór 10                                                                                                                                | Cl              | H              | H              | H              | —                                         | 220—1,5     | C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>7</sub> O                 |

cd. tablicy 2

| 1.      | 2     | 3                                                                           | 4      | 5 | 6 | 7 | 8       | 9           | 10                                   |
|---------|-------|-----------------------------------------------------------------------------|--------|---|---|---|---------|-------------|--------------------------------------|
| XL I    | XV    | HO—                                                                         | Cl     | H | H | H | —       | 310         | $C_6H_8N_6O_2 \cdot HCl$             |
| XL II   | XVII  | $CH_3$                                                                      | Br     | H | H | H | —       | 288         | $C_7H_9BrN_6O \cdot HCl$             |
| XL III  | —     | wzór 11                                                                     | Cl     | H | H | H | —       | 213—15      | $C_9H_{12}ClN_7O$                    |
| XL IV   | —     | wzór 12                                                                     | Cl     | H | H | H | —       | 216—17      | $C_{11}H_{16}ClN_7O$                 |
| XL V    | —     | wzór 13                                                                     | Cl     | H | H | H | —       | 276—8       | $C_{12}H_{11}Cl_2N_7O$               |
| XL VI   | —     | wzór 14                                                                     | Cl     | H | H | H | —       | 199—202     | $C_{14}H_{16}ClN_7O \cdot HCl$       |
| XL VII  | XVII  | $CH_3$                                                                      | wzór 8 | H | H | H | 92—3°C  | 205—6       | $C_{14}H_{17}N_7O$                   |
|         |       | $\begin{array}{c} \text{N—} \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \end{array}$ |        |   |   |   |         |             |                                      |
|         |       | $CF_3CH_2NH—$                                                               |        |   |   |   |         |             |                                      |
|         |       | $CH_3$                                                                      |        |   |   |   |         |             |                                      |
| XL VIII | —     | $CF_3CH_2NH—$                                                               | Cl     | H | H | H | —       | 232—3       | $C_8H_9ClF_3N_7O$                    |
| XL IX   | —     | wzór 15                                                                     | Cl     | H | H | H | —       | 239—240     | $C_{12}H_{13}ClN_6O$                 |
| L       | —     | wzór 16                                                                     | Cl     | H | H | H | —       | 217—218     | $C_{11}H_{12}ClN_7O_2$               |
| LI      | —     | $\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ N— \\   \\ CH_2=CH-CH_2 \end{array}$         | Cl     | H | H | H | —       | 207—208     | $C_{10}H_{14}ClN_7O$                 |
| LII     | —     | $CH_2=CH-CH_2$                                                              | Cl     | H | H | H | —       | 244,5—255,5 | $C_{10}H_{14}ClN_7O$                 |
| LIII    | XXI   | $CH_3$                                                                      | Cl     | H | H | H | 102—6°C | 214—215     | $C_{10}H_{16}ClN_7O$                 |
|         |       | $\begin{array}{c} N— \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \end{array}$        | Cl     | H | H | H | —       | 216—217     | $C_9H_{12}ClN_7O$                    |
| LIV     | V     | $n-C_3H_7$                                                                  | Cl     | H | H | H | 155°C   | 238         |                                      |
| LV      | znana | $(CH_3)_2N—$                                                                | Cl     | H | H | H | 158°C   | 194,5—195,5 |                                      |
| LVI     | znana | H                                                                           | wzór 8 | H | H | H | —       | 228,5—229,5 | $C_8H_{12}ClN_2O_2 \cdot HCl$        |
| LVI     | znana | H                                                                           |        |   |   |   |         |             |                                      |
| LVII    | XXII  | $NH_2$                                                                      | Cl     | H | H | H | —       | 272         | $C_{12}H_{12}ClN_7O \cdot CH_3SO_3H$ |
| LVIII   | XXII  | $NH_4$                                                                      | Cl     | H | H | H | —       |             |                                      |

cd. tablicy 2

| 1       | 2    | 3                                                           | 4  | 5                 | 6                                 | 7                                 | 8     | 9                    | 10                                                                                    |
|---------|------|-------------------------------------------------------------|----|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| LIX     | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | H                                 | wzór 19                           | —     | 215—216              | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>7</sub> O                                    |
| LX      | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | H                                 | wzór 20                           | —     | 216—219,5            |                                                                                       |
| LXI     | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | H                                 | wzór 21                           | —     | 153—160              |                                                                                       |
| LXII    | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | H                                 | wzór 22                           | —     | 248,5—245,5          |                                                                                       |
| LXIII   | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | H                                 | wzór 23                           | —     | 280,5—283,5          |                                                                                       |
| LXIV    | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | H                                 | wzór 24                           | —     | 210—212              | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>7</sub> O                                    |
| LXV     | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | CH <sub>3</sub>                   | wzór 19                           | —     | 274,5                | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>7</sub> O.HCl                                |
| LXVI    | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | H                                 | wzór 25                           | —     | 220—223              | C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O                      |
| LXVII   | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | H                                 | wzór 26                           | —     | 204—206              | C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O                      |
| LXVIII  | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | H                                 | wzór 27                           | —     | 175,5—179,5          | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>2</sub>                       |
| LXIX    | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | H                                 | wzór 28                           | —     | 220—222              | C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>7</sub> O                                    |
| LXX     | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | H                                 | wzór 29                           | —     | 267,5—270,5          | C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>7</sub> O.HCl                  |
| LXXI    | —    | H                                                           | Br | H                 | H                                 | H                                 | 135°C | 227—229              |                                                                                       |
| LXXII   | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | H                                 | wzór 30                           | —     | 216—219              | C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>7</sub> O                      |
| LXXII   | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | H                                 | wzór 31                           | —     | 219—221,5            | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>7</sub> O                                    |
| LXXIII  | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | CH <sub>3</sub> —                 | CH <sub>3</sub> —                 | —     | 275                  | C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> .HCl.2H <sub>2</sub> O |
| LXXIV   | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —   | —     | 265                  | C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>7</sub> O                                    |
| LXXV    | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | H                 | n—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> — | n—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> — | —     | 148—149              | C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>7</sub> O                                    |
| LXXVI   | XXII | NH <sub>2</sub>                                             | Cl | CH <sub>3</sub> — | CH <sub>3</sub> —                 | H                                 | —     | 227—228<br>(rozkład) |                                                                                       |
| LXXVII  | V    | CH <sub>3</sub> —CH—NH <sub>2</sub><br> <br>CH <sub>3</sub> | Cl | H                 | CH <sub>3</sub>                   | CH <sub>3</sub>                   | —     | 238,5—240,5          | C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>7</sub> O                                    |
| LXXVIII | III  | CH <sub>2</sub> =CH—CH <sub>2</sub>                         | Cl | H                 | CH <sub>3</sub>                   | CH <sub>3</sub>                   | —     | 213—215              | C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>7</sub> O                                    |
| LXXIX   | VIII | n—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> —NH—                        | Cl | H                 | CH <sub>3</sub>                   | CH <sub>3</sub>                   | —     | 187,5                | C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>7</sub> O                                    |
| LXXIX   | —    | wzór 10                                                     | Cl | H                 | CH <sub>3</sub>                   | CH <sub>3</sub>                   | —     | 196—197              | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>7</sub> O                                    |

| I       | 2    | 3                                                                                                            | 4  | 5                   | 6             | 7             | 8 | 9                    | 10                                               |
|---------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------|---------------|---------------|---|----------------------|--------------------------------------------------|
| LXXX    | V    | $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$                                                                                   | Cl | H                   | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | — | 219                  | $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ClN}_7\text{O}$ |
| LXXXI   | IV   | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ | Cl | H                   | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | — | 217—218              | $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_7\text{O}$ |
| LXXXII  | I    | $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-$                                                                          | Cl | H                   | $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$ | — | 212—214              | $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}$ |
| LXXXIII | XXII | $\text{NH}_2$                                                                                                | Cl | $-(\text{CH}_2)_2-$ |               | H             | — | 220—221<br>(rozkład) |                                                  |

1. Sposób wytwarzania pochodnych pirazynoilo-guanidyny o wzorze ogólnym 3, w którym R oznacza wodór, grupę hydroksylową, niższą grupę alkilową, jednopierścieniową grupę arylową, grupę merkaptu, niższą grupę tioalkilową, niższą grupę tioalkilofenylową albo grupę o wzorze ogólnym 4, w którym R<sup>5</sup> oznacza wodór, niższą grupę alkilową albo alkenylową, a R<sup>6</sup> oznacza wodór, niższą grupę alkenylową, niższą grupę cykloalkilową, grupę fenylową, niższą grupę alkilofenylową, grupę chlorowcofenylową, niższą grupę alkilową, niższą grupę hydroksyalkilową, grupę dwualkiloaminoalkilową zawierającą niższe grupy alkilowe, grupę fenyloalkilową zawierającą niższą grupę alkilową, niższą grupę cykloalkiloalkilową, grupę alkilofenyloalkilową zawierającą niższe grupy alkilowe, niższą grupę  $\omega$ ,  $\omega$ ,  $\omega$ -trójfluoroalkilową, grupę pirydylalkilową, zawierającą niższą grupę alkilową, grupę furyloalkilową zawierającą niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksyalilową, albo też grupy R<sup>5</sup> i R<sup>6</sup> połączone razem z atomem azotu, z którym są związane, tworzą pierścień heterocykliczny, R<sup>1</sup> oznacza chlorowiec, niższą grupę alkilową, grupę fenylową, lub grupę chlorowcofenylową; R<sup>2</sup> i R<sup>3</sup> są jednakowe lub różne i oznaczają wodór, niższą grupę alkilową albo też połączone z atomem azotu, z którym są związane tworzą układ pierścieniowy; R<sup>4</sup> oznacza wodór, niższą grupę alkilową, grupę fenyloalkilową zawierającą niższą grupę alkilową, grupę naftyloalkilową zawierającą niższą grupę alkilową; grupę chlorowcofenyloalkilową zawierającą niższą grupę alkilową, grupę alkilofenyloalkilową zawierającą niższe grupy alkilowe, grupę alkoksyfenyloalkilową zawierającą niższe grupy alkoksylową i alkilową, podstawiony niższy alkilem pierścień heterocykliczny, niższą grupę hydroksyalkilową, grupę fenylową, niższą grupę alkilofenylową, niższą grupę alkoksyfenyloową lub grupę chlorowcofenylową, albo też grupy R<sup>3</sup> i R<sup>4</sup> — jeżeli są niższymi grupami alkilowymi

— połączone ze sobą bezpośrednio albo po przez atom tlenu lub azotu tworzą wraz z atomem azotu, z którym są związane pierścień 5—8 członowy, **znamienny tym**, że azydek kwasu pirazynowego o wzorze ogólnym 1, w którym R i R<sup>1</sup> mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z guanidyną o wzorze ogólnym 2, w którym R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> i R<sup>4</sup> mają wyżej podane znaczenie, a otrzymany związek o wzorze 3, ewentualnie przeprowadza się w sól ad-dycyjną z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się guanidynę.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się 3-hydroksyetyloguanidynę.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się azydek kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynowego.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się azydek kwasu 3-amino-6-chloropirazynowego.

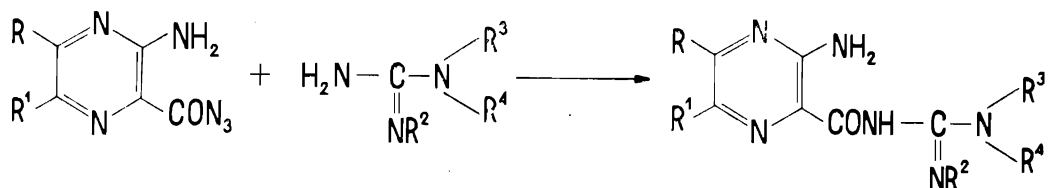
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się azydek kwasu 3-amino-5-dwumetyloamino-6-chloropirazynowego.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji azydek kwasu 3-amino-6-bromopirazynowego z guanidyną, przy czym wytwarza się 3-amino-6-bromopirazynoiloguanidynę.

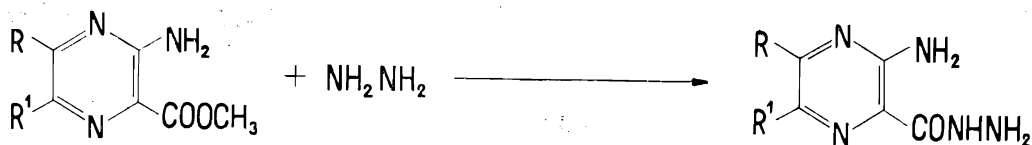
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji azydek kwasu 3-amino-6-chloropirazynowego z guanidyną, przy czym wytwarza się 3-amino-6-chloropirazynoiloguanidynę.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji azydek kwasu 3,5-dwuamino-6-chloropirazynowego z guanidyną, przy czym wytwarza się 3,5-dwuamino-6-chloropirazynoiloguanidynę.

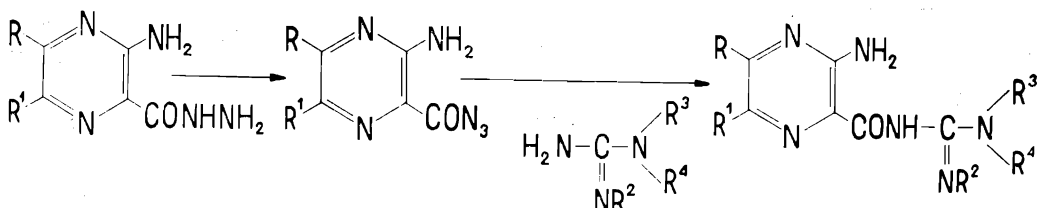
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji azydek kwasu 3-amino-5-dwumetyloamino-6-chloropirazynowego z guanidyną, przy czym wytwarza się 3-amino-5-dwumetyloamino-6-chloropirazynoiloguanidynę.



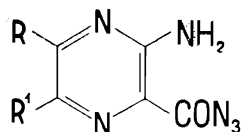
Schemat 1



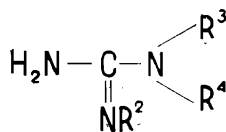
Schemat 2



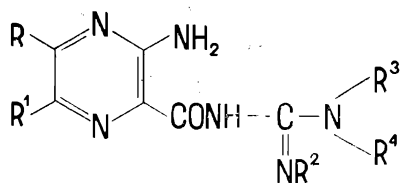
Schemat 3



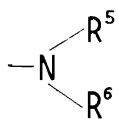
Wzór 1



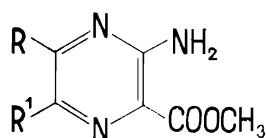
Wzór 2



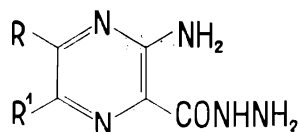
Wzór 3



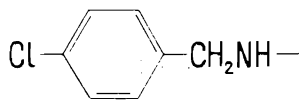
Wzór 4



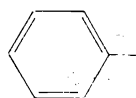
Wzór 5



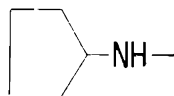
Wzór 6



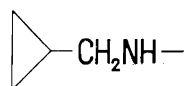
Wzór 7



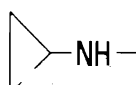
Wzór 8



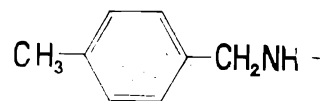
Wzór 9



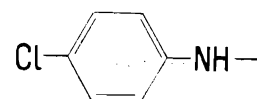
Wzór 10



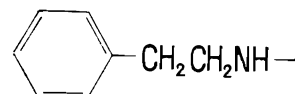
Wzór 11



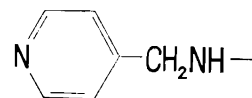
Wzór 12



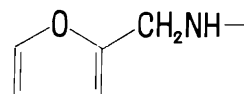
Wzór 13



Wzór 14



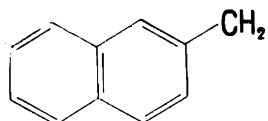
Wzór 15



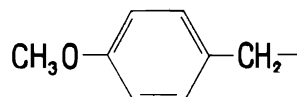
Wzór 16



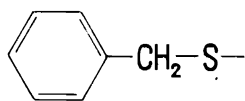
Wzór 17



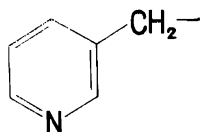
Wzór 22



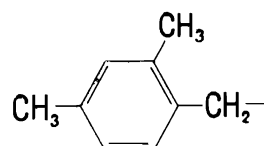
Wzór 27



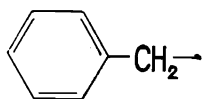
Wzór 18



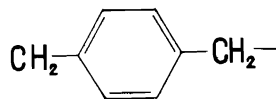
Wzór 23



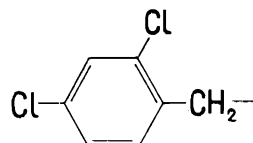
Wzór 28



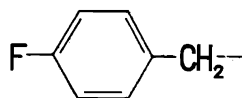
Wzór 19



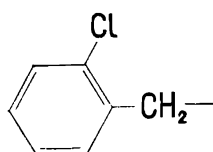
Wzór 24



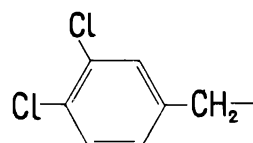
Wzór 29



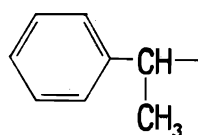
Wzór 20



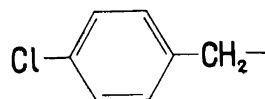
Wzór 25



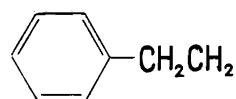
Wzór 30



Wzór 21



Wzór 26



Wzór 31