

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145892 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

- (21) Ansøgning nr. 4292/68 (51) Int.Cl.³ C 07 D 241/26
(22) Indleveringsdag 6. sep. 1968 C 07 D 401/12
(24) Løbedag 6. sep. 1968 C 07 D 403/12
(41) Alm. tilgængelig 8. mar. 1969
(44) Fremlagt 5. apr. 1983
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 7. sep. 1967, 666004, US 21. mar. 1968, 718976, US

(71) Ansøger MERCK & CO. INC., Rahway, US.

(72) Opfinder Edward Jethro Cragoe Jr., US: Kenneth Leroy Shepard, US.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

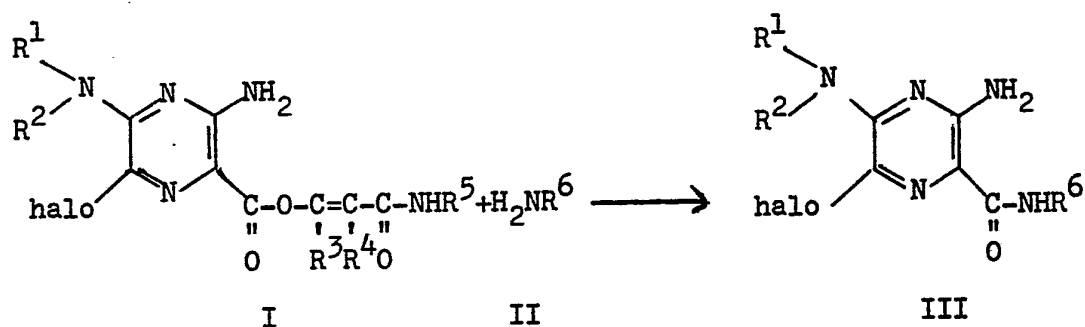
- (54) Fremgangsmåde til fremstilling af
pyrazinamidderivater.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af pyrazinamidderivater med den i indledningen til krav 1 angivne almene formel. Denne formel omfatter både kendte og hidtil ukendte forbindelser, der kan benyttes som aktive diuretiske og natriuretiske midler.

Hidtil ukendte er forbindelserne med den angivne almene formel, hvori halo betyder chlor, brom eller iod, R⁶ er alkyl, alkoxyethyl-alkyl, cyano-alkyl, alkoxy-carbonylalkyl, phenylalkyl, 2-(2-imidazoliny)-aminomethylalkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, halogen-phenyl, alkylphenyl, alkoxyphenyl, amino, di(alkyl)amino, (alkyl-phenylalkyl)amino, pyridylamino, pyrimidinylamino, quinolinylamino,

1-pyrrolidinyl, 1-piperidino, 1-hexahydro-1-azepinyl, 4-morpholino eller 4-(3,5-diamino-1,2,4-triazolyl).

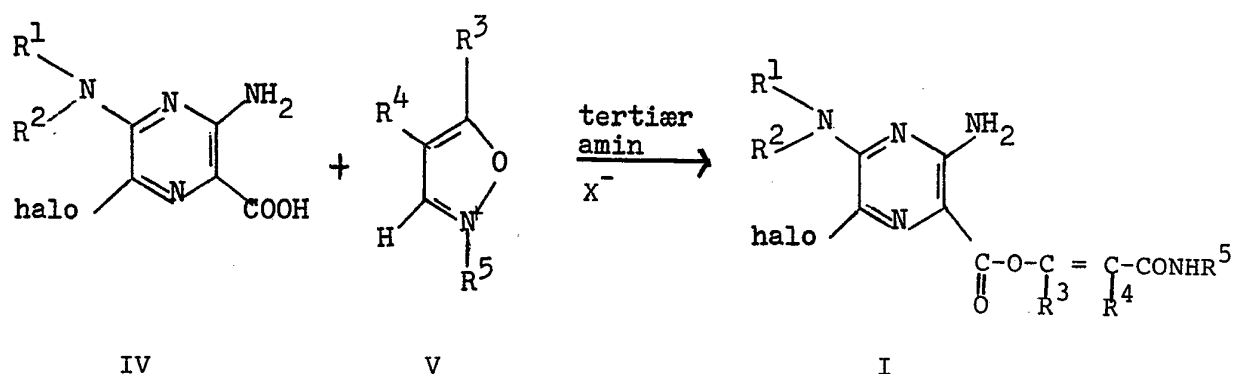
Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 1 anførte, benyttes et hidtil ukendt mellemprodukt, nemlig et pyrazinoyloxyacrylamid, der med høj omsætningsgrad reagerer med primære aminer. Denne reaktion kan anskueliggøres ved følgende reaktionsskema:



i hvilke formler R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og halo har den i krav 1 angivne betydning.

Det er tidligere foreslået at fremstille forbindelser svarende til de ovennævnte pyrazinamider (III) ved omsætning af den pågældende aminoforbindelse og et alkylpyrazinoat. Det har dog vist sig, at disse estere ikke eller kun langsomt reagerer. Hvis man forsøger at fremme reaktionen ved anvendelse af kraftigere reaktionsbetingelser, bliver bireaktionerne dominerende. Derfor har der været et behov for mere reaktionsdygtige derivater af pyrazinsyrer. Det har ifølge opfindelsen overraskende vist sig, at de omhandlede pyrazinoyloxyacrylamider er yderst reaktionsdygtige derivater. Reaktionen forløber særlig glat og i højt udbytte ved de i krav 2 karakteriserede reaktionsbetingelser.

Udgangsmaterialerne er let tilgængelige, idet de kan fremstilles i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:

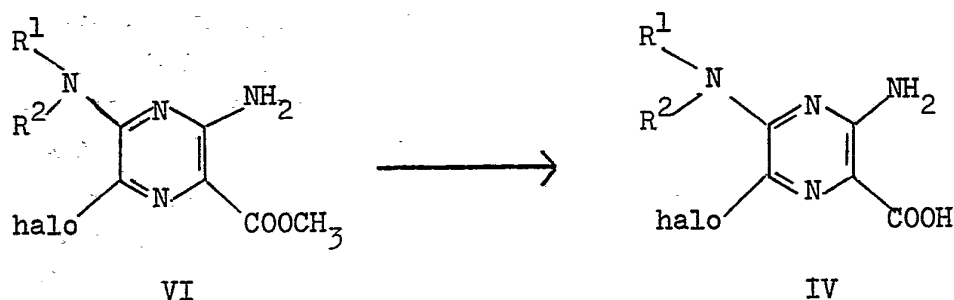


hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og halo har den ovennævnte betydning. Omkring ækvivalente mængder pyrazinsyre IV, et isoxazoliumsalt V og en tertiær amin opløses i et opløsningsmiddel og omrøres. Eksempler på en egnet amin er en trialkylamin, såsom trimethylamin, triethylamin eller tripropylamin. Som opløsningsmiddel kan hensigtsmæssigt benyttes dimethylformamid, dimethylsulfoxid, dimethylsulfon, acetonitril eller tetrahydrofuran, idet dimethylformamid og acetonitril foretrækkes. Først opløses pyrazinsyren og den tertiære amin, idet opløsningen omrøres i et tidsrum mellem 5 minutter og flere timer. Derefter tilsættes isoxazoliumsaltet, og blandingen omrøres i 1 - 4 timer, f.eks. 2 timer ved stuetemperatur, men blandingen kan dog om ønsket opvarmes til 50° C. Produkt I er sædvanligvis så stabilt, at det kan isoleres og renses. Isoleringen sker simpelt ved tilsætning af vand til reaktionsblandingen, hvorved pyrazinoyloxyacrylamid udfældes. I stedet kan produkt (I) fås ved inddampning af reaktionsblandingen. De dannede produkter kan omkrystalliseres, sædvanligvis af et polært organisk opløsningsmiddel, såsom acetonitril eller isopropanol.

Det er undertiden en fordel at undlade at isolere mellemprodukterne, pyrazinoyloxyacrylamiderne, men derimod omdanne dem in situ til de ønskede substituerede pyrazinamider (III). I så tilfælde kan man ca. 1 time efter blandingen af reagenserne IV og V og den tertiære amin tilsætte 1 - 10 ækvivalenter af aminen (II), og reaktionsblandingen omrøres ved en temperatur fra stuetemperatur indtil 150° C i 2 - 24 timer. Det dannede amid isoleres ved fortynding af reaktionsblandingen med vand eller i nogle tilfælde med en alkohol, såsom ethanol eller isopropylalkohol, som udfældes det ønskede substituerede amid.

Hvis det er hensigtsmæssigt først af isolere pyrazinoyloxyacrylamiderne (I), udføres reaktionen som ovenfor beskrevet med den ændring, at det forud dannede mellemprodukt (I) og aminosambindingen (II) blandes i et molært forhold på mellem 1:1 og 1:10 i et opløsningsmiddel, såsom dimethylformamid, dioxan, dichlormethan, tetrahydrofuran, acetonitril eller t-butanol, fortrinsvis tetrahydrofuran eller acetonitril, og blandingen omrøres fra 2 til 24 timer mellem stuetemperatur og kogepunktet. Reaktions- og -temperatur afhænger af reagensernes art.

Pyrazinsyrerne kan fremstilles ved hydrolyse af de tilsvarende methylestere (VI) som vist nedenfor. Hydrolysen kan udføres med en vandig base, såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid, og et opløsningsmiddel, såsom isopropanol eller ethanol, og blandingen koges i 1 - 10 timer. Pyrazinsyren isoleres derefter ved afkøling og tilsætning af syre, såsom saltsyre eller svovlsyre.



Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres ved de følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

N-Ethyl-3,5-diamino-6-chlorpyrazinamid

N-(t-Butyl)-3-methyl-3-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyloxy)acrylamid (0,10 g, 0,3 mol) opløses i et minimum af tetrahydrofuran. En 70 % vandig ethylaminopløsning (1,0 ml) tilsættes, og opløsningen koges i 4 minutter. Opløsningen inddampes under reduceret tryk, og reanensen behandles med vand (5 ml). Ved henstand udkrystalliserer et fast stof, der opsamles og tørres, 0,05 g (76%), smp: 204 - 6° C. Ved omkrystallisation af benzen fås N-ethyl-3,5-diamino-6-chlorpyrazinamid, der smelter ved 205 - 206° C.

Analyse beregnet for $C_7H_{10}ClN_5O$: C 38,98, H 4,67, N 32,48.
Fundet: C 38,65, H 4,60, N 33,28.

EKSEMPEL 2

N-Ethoxycarbonylmethyl-3,5-diamino-6-chlorpyrazinamid

Ethylglycinat-hydrochlorid (5,60 g, 0,04 mol) opløses i en blanding af vand (50 ml) og natriumbicarbonat (5,0 g, 0,06 mol). En opløsning af N-(t-butyl)-3-methyl-3-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyloxy)acrylamid (3,27 g, 0,01 mol) i tetrahydrofuran (100 ml) tilsættes, og blandingen opvarmes på dampbad i 2 timer. Vand (500 ml) tilsættes, og opløsningen afkøles. Det faste bundfald opsamles og tørres, 2,17 g (80 %), smp: 172 - 174°C. Efter omkrystallisation af isopropanol smelter N-ethoxycarbonylmethyl-3,5-diamino-6-chlorpyrazinamidet ved 174 - 175°C.

Analyse beregnet for $C_9H_{12}ClN_5O_3$: C 39,49, H 4,42, N 25,59.
Fundet: C 39,77, H 4,38, N 25,45.

EKSEMPEL 3

N-(2-Morpholinoethyl)-3,5-diamino-6-chlorpyrazinamid

En opløsning af N-(t-butyl)-3-methyl-3-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyloxy)acrylamid (3,27 g, 0,01 mol) og 2-morpholinoethylamin, (1,50 g, 0,0115 m), i tetrahydrofuran koges i 2 timer. Tetrahydrofuranet afdampes under reduceret tryk, og remanensen suspenderes i hexan (40 ml) og filtreres, 3,0 g (100 %), smp: 153 - 166°C. Ved omkrystallisation af N-(2-morpholinoethyl)-3,5-diamino-6-chlorpyrazinamidet af absolut ethanol hæves smeltepunktet til 178 - 180°C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{17}ClN_6O_2$: C 43,93, H 5,70, N 27,95.
Fundet: C 44,22, H 5,68, N 27,84.

EKSEMPEL 4N-Phenyl-3,5-diamino-6-chlorpyrazinamid

En blanding af N-(t-butyl)-3-methyl-3-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyloxy)acrylamid (3,27 g, 0,01 mol), anilin (4,65 g, 0,05 mol) og n-amylalkohol (20 ml) opvarmes til reflux. Den dannede opløsning koges i 24 timer og filtreres varmt til fjernelse af noget uopløseligt stof. Filtratet inddampes under reduceret tryk, og den olieagtige remanens opløses i dichlormethan (50 ml). Denne opløsning ekstraheres med 1 N saltsyre (to 20 ml portioner), dichlormethanen tørres over vandfrit magnesiumsulfat og inddampes derefter under reduceret tryk. Remanensen udrides med butylchlorid, hvorved fås 0,30 g N-phenyl-3,5-diamino-6-chlorpyrazinamid, smp: 193 - 197°C. Efter omkrystallisation af cyclohexan smelter produktet ved 198 - 202°C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{10}ClN_5O$:	C 50,10,	H 3,82,	N 26,56.
Fundet:	C 49,98,	H 3,84,	N 26,39.

EKSEMPEL 53,5-Diamino-6-chlorpyrazinsyre, 2,2-tetramethylenhydrazid

En blanding af 1-aminopyrrolidin (2,15 g, 0,025 mol), N-(t-butyl)-3-methyl-3-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyloxy)acrylamid (6,56 g, 0,02 mol) og acetonitril (100 ml) opvarmes under reflux i 2 timer. Det udfældede stof opsamles og tørres, 3,45 g (67 %), smp. 222 - 224,5°C. Ved omkrystallisation af acetonitril fås 3,5-diamino-6-chlor-pyrazinsyre, 2,2-tetramethylenhydrazid, smp: 224 - 225,5°C.

Analyse beregnet for $C_9H_{13}ClN_6O$:	C 42,11,	H 5,10,	N 32,74.
Fundet:	C 42,44,	H 4,88,	N 32,38.

EKSEMPEL 63,5-Diamino-6-chlorpyrazinsyre, 2-(2-pyridyl)hydrazid

En blanding af 2-hydrazinpyridin (2,18 g, 0,02 mol), N-(t-butyl)-3-methyl-3-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyloxy)acrylamid (3,39 g, 0,01 mol) og acetonitril (75 ml) opvarmes under reflux i 3 timer. Det udfældede stof opsamles og tørres, 2,21 g (79 %), smp: 283 - 286°C, dek. Denne prøve renses yderligere ved opløsning af fortyndet methansulfonsyre og genudfældning ved tilsætning af 10 % natriumhydroxid-opløsning, hvorved fås 3,5-diamino-6-chlorpyrazinsyre, 2-(2-pyridyl)hydrazid, smp: 286 - 290°C, dek..

Analyse beregnet for $C_{10}H_{10}ClN_7O$: C 42,94, H 3,60, N 35,00.
 Fundet: C 42,74, H 3,96, N 34,75.

EKSEMPEL 73,5-Diamino-6-chlorpyrazinsyre, 2-(2-pyrimidinyl)-hydrazidhydrat

En blanding af 3,5-diamino-6-chlorpyrazinsyre (1,90 g, 0,01 mol) og triethylamin (1,0 g, 0,01 mol) i dimethylformamid (20 ml) omrøres i 10 minutter. Til denne opløsning sættes N-(t-butyl)-5-methylisoxazolium-perchlorat (2,40 g, 0,01 mol), og den dannede opløsning omrøres i 1 time. En opløsning af 2-hydrazinopyrimidin (4,40 g, 0,04 mol) i dimethylformamid (20 ml) tilsættes, opløsningen omrøres i 4 timer og opvarmes derefter på dampbad i 3 timer. Vand (200 ml) tilsættes, og det udfældede stof opsamles og tørres. Udbyttet er 2,25 g (80,5 %), smp: 257 - 260°C. Omkrystallisation af 80 % acetonitril giver lysegule krystaller, smp: 262 - 263°C af 3,5-diamino-6-chlorpyrazinsyre, 2-(2-pyrimidinyl)hydrazidhydrat.

Analyse beregnet for $C_9H_9ClN_3O \cdot H_2O$: C 36,19, H 3,71, N 37,52.
 Fundet: C 36,18, H 3,75, N 37,74.

EKSEMPEL 83,5-Diamino-6-chlorpyrazinsyre, 2,2-hexamethylenhydrazid

En opløsning af 1-aminohomopiperidin (4,56 g, 0,04 mol) og N-(t-butyl)-3-methyl-3-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyloxy)acrylamid (3,28 g, 0,01 mol) i tetrahydrofuran (50 ml) koges i 24 timer. Opløsningsmidlet afdampes under reduceret tryk, og den olieagtige remanens opløses i isopropanol (100 ml). Ved afkøling udskilles et stof, som opsamles og tørres, 1,06 g (37%), smp: 181 - 190°C. Ved omkrystallisation af acetonitril fås 3,5-diamino-6-chlorpyrazinsyre, 2,2-hexamethylenhydrazid, smp: 190 - 192°C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{17}ClN_6O$: C 46,39, H 6,02, N 29,52.
Fundet: C 46,80, H 5,85, N 29,96.

EKSEMPEL 93,5-Diamino-6-chlorpyrazinsyre, 2,2-pentamethylenhydrazid

En blanding af 3,5-diamino-6-chlorpyrazinsyre (3,80 g, 0,02 mol) og triethylamin (2,0 g, 0,02 mol) i dimethylformamid (40 ml) omrøres i 10 minutter. Til denne opløsning sættes N-(t-butyl)-5-methylisoxazolium-perchlorat (4,80 g, 0,02 mol), og den dannede opløsning omrøres i 1 time. 1-Aminopiperidin (5,2 g, 0,52 mol) tilsættes, og opløsningen opvarmes på dampbad i 4 timer. Isopropanol (250 ml) tilsættes, og det faste stof, som fraskilles ved afkøling og tørres, 2,22 g (41 %), smp: 238 - 243°C. Ved omkrystallisation af acetonitril fås gule krystaller af 3,5-diamino-6-chlorpyrazinsyre, 2,2-pentamethylenhydrazid, smp: 244 - 245°C.

Analyse beregnet for $C_{10}H_{15}ClN_6O$: C 44,36, H 5,59, N 31,05.
Fundet: C 44,52, H 5,28, N 31,37.

EKSEMPEL 103,5-Diamino-4-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinamido)-4H-1,2,4-triazol-hemihydrat

En blanding af 3,5-diamino-6-chlorpyrazinsyre (1,90 g, 0,01 mol) og triethylamin (1,0 g, 0,01 mol) i dimethylformamid (20 ml) omrøres i 10 minutter. Til denne opløsning sættes N-(t-butyl)-5-methylisoxazolium-perchlorat (2,40 g, 0,01 mol), og den dannede opløsning omrøres i 1 time. En blanding af 3,4,5-triamino-4H-1,2,4-triazol (3,06 g, 0,03 mol) og dimethylformamid (10 ml) tilsættes, og reaktionsblandingen opvarmes på dampbad i 16 timer. Vand (200 ml) tilsættes, og det dannede bundfald opsamles og tørres; udbytte 1,50 g (51 %), gradvis dekomposition over 200° C. Ved omkrystallisation af vand fås brune krystaller af 3,5-diamino-4-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinamido)-4H-1,2,4-triazol-hemihydrat, smp: 275 - 280°C, dek..

Analyse beregnet for $C_7H_9ClN_{10}O_{0.1}/2H_2O$: C 28,63, H 3,43, N 47,70.
Fundet: C 28,58, H 3,37, N 47,45.

EKSEMPEL 11

N-(3,5-Diamino-6-chlorpyrazinoyl)benzamidin

Natriumhydroxid (1,20 g, 0,03 mol) opløses i vand (30 ml), og benzamidin-hydrochlorid (5,60 g, 0,036 mol) tilsættes. Denne opløsning omrøres i to minutter, N-(t-butyl)-3-methyl-3-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyloxy)acrylamid (3,28 g, 0,01 mol) tilsættes, og blandingen omrøres i 2 timer. Bundfaldet opsamles, tørres og omkrystalliseres af acetonitril, hvorved fås 0,83 g (29 %) smp: 220 - 224°C, dek.. Ved omkrystallisation af ethanol-acetonitril fås N-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyl)benzamidin, smp: 221 - 224° C, dek..

Analyse beregnet for $C_{12}H_{11}ClN_6O$: C 49,57, H 3,81, N 28,91.
Fundet: C 49,95, H 3,90, N 29,12.

EKSEMPEL 12

(3,5-Diamino-6-chlorpyrazinoyl)guanidin-hydrochlorid-dihydrat

En blanding af 3,5-diamino-6-chlorpyrazinsyre (1,90 g, 0,01 mol) og triethylamin (1,0 g, 0,01 mol) i dimethylformamid (20 ml) om-

røres i 10 minutter. N-(t-butyl)-5-methylisoxazolium-perchlorat (2,40 g, 0,01 mol) tilsættes, og den dannede opløsning omrøres i 1 time.

Natrium (1,15 g, 0,05 mol) opløses i absolut ethanol (50 ml). Guanidin-hydrochlorid (4,75 g, 0,05 mol) tilsættes, og blandingen omrøres i 1/2 time. Blandingen filtreres, og filtratet indampes under reduceret tryk. Remanensen opløses i dimethylformamid (10 ml) og sættes til ovennævnte opløsning. Denne reaktionsblanding omrøres i 24 timer, hældes i vand (100 ml) og afkøles. Bundfaldet opsamles og tørres. Udbyttet er 0,88 g, smp: 229 - 233° C, dek..

Produktet opløses i en blanding af vand (15 ml) og methansulfonsyre (2 ml) ved opvarmning, koncentreret saltsyre (4 ml) tilsættes, og opløsningen henstilles. Det udfældede stof opsamles og tørres. Udbyttet af (3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyl)guanidin-hydrochloriddihydrat er 36 %, smp: 295° C, (dek.). Dette stof opfører sig på samme måde ved kromatografiske undersøgelser, har samme infrarøde spektra som en på anden måde fremstillet prøve, samt udviser ingen frysepunktsdepression med en sådan prøve.

EKSEMPEL 13

3,5-Diamino-6-chlorpyrazinoylguanidin-hydrochlorid-dihydrat

Natrium (0,09 g, 0,004 mol) opløses i absolut ethanol (10 ml), og guanidin-hydrochlorid (0,382 g, 0,004 mol) tilsættes. Denne blanding omrøres 1/2 time, N-(t-butyl)-3-methyl-3-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyloxy)acrylamid (0,300 g, 0,0009 mol) tilsættes, og blandingen koges i 1 time. Reaktionsblandingen afkøles, fortyndes med vand (25 ml) og gøres sur med fortyndet saltsyre. Ved henstand udskilles et bundfald, som opsamles og tørres, hvorved fås 0,15 g (60 %), (3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyl)guanidin-hydrochlorid-dihydrat smp: 295° C (dek.).

EKSEMPEL 141-(3,5-Diamino-6-chlorpyrazinoyl)-3-isopropylidenaminoguanidin

En blanding af 3,5-diamino-6-chlorpyrazinsyre (3,80 g, 0,02 mol) og triethylamin (2,0 g, 0,02 mol) i dimethylformamid (40 ml) omrøres i 10 minutter. Til denne opløsning sættes N-(t-butyl)-5-methylisoxazolium-perchlorat (4,80 g, 0,02 mol), og den dannede opløsning omrøres i 1 time. En opløsning af isopropylidenaminoguanidin (9,12 g, 0,08 mol) i dimethylformamid (20 ml) tilsættes, og reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 18 timer. Vand (250 ml) tilsættes, og det udfældede stof opsamles og tørres. Udbyttet af 1-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyl)-3-isopropylidenaminoguanidin er 4,35 g (76 %); smp: 171 - 178°C. Ved omkrystallisation af acetonitril fås lysegule krystaller, smp: 183 - 186°C.

Analyse beregnet for $C_8H_{13}ClN_8O$: C 37,96, H 4,60, N 39,36.
Fundet: C 38,01, H 4,65, N 39,15.

EKSEMPEL 151-(3,5-Diamino-6-chlorpyrazinoyl)-3-hydroxyguanidin

Natrium (1,0 g, 0,044 mol) opløses i kogende isopropanol (200 ml). Hydroxyguanidin-sulfat-hydrat (6,38 g, 0,024 mol) tilsættes, og denne blanding koges i 1 time. N-(t-butyl)-3-methyl-3-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyloxy)acrylamid (6,54 g, 0,02 mol) tilsættes, kogningen fortsættes i 1 time, hvorefter blandingen afkøles og filtreres. Det gule stof vaskes med vand og isopropanol og tørres, hvorved fås 2,75 g (56 %), 1-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyl)-3-hydroxyguanidin, smp: 188 - 200°C (effervescens). Ved omkrystallisation af dimethylformamid-vand fås et produkt med smp: 200 - 202°C (dek.).

Analyse beregnet for $C_8H_8ClN_7O_2$: C 29,34, H 3,28, N 39,92.
Fundet: C 29,42, H 3,25, N 40,01.

EKSEMPEL 161-(3,5-Diamino-6-chlorpyrazinoyl)-3-benzyloxyguanidin

En opløsning af N-(t-butyl)-3-methyl-3-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyloxy)acrylamid (1,08 g, 0,0033 mol) og benzyloxyguanidin (1,1 g, 0,0067 mol) i tetrahydrofuran (30 ml) koges i 48 timer. Opløsningen inddampes under reduceret tryk, og isopropanol (20 ml) sættes til remanensen. Det faste stof opsamles og tørres, 0,95 g, smp: 105 - 110° C, stivner atter og smelter igen ved ca. 160° C. Ved omkrystallisation af benzen fås lysegule krystaller af 1-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinoyl)-3-benzyloxyguanidin, smp: 163 - 166° C.

Analyse beregnet for $C_{13}H_{14}ClN_7O_2$: C 46,50, H 4,20, N 29,21.
Fundet: C 46,72, H 4,23, N 29,45.

Ved fremgangsmåden ifølge ovennævnte eksempler kan fremstilles følgende forbindelser:

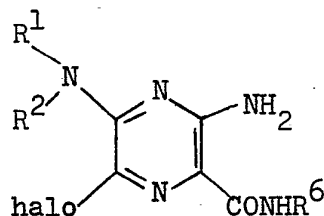
1-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinamido)guanidin, smp: 281 - 282 °C,
1-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinamido)-3-benzylguanidin, der bliver flydende ved 120 - 130° C, stivner igen ved 200° C, og derpå har et smeltepunkt på 243 - 246° C (dek.),

1-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinamido)-3-aminoguanidin-hydrat, smp: 196 - 200 °C under opbrusning, og

1-(3,5-diamino-6-chlorpyrazinamido)-2,3-ethylenguanidin, smp: 250 - 251 °C, (dek.).

P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåde til fremstilling af pyrazinamidderivater med den almene formel:



hvor R^1 er hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, (cycloalkylalkyl), dialkylaminoalkyl, hydroxyalkylmethyl, polyhydroxyalkylmethyl, ω, ω, ω -trifluoralkyl, phenylalkyl, halogenphenylalkyl, furylalkyl, phenyl, halogenphenyl, alkoxy eller amino;

R^2 er hydrogen eller alkyl; eller

R^1 og R^2 kan tilsammen danne en azacyclisk ring med det tilknyttede nitrogenatom;

halo er chlor, brom eller iod;

R^6 er alkyl, alkoxymethylalkyl, cyanoalkyl, alkoxycarbonylalkyl, phenylalkyl, dialkylaminomethylalkyl, 2-(2-imidazoliny)aminomethylalkyl, 1-pyrrolidinyalkyl, piperidinoalkyl, hexahydro-1-azeoinyalkyl, morpholinoalkyl, 4-alkyl-1-piperazinyalkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, halogenphenyl, alkylphenyl, alkoxyphenyl, amino, dialkylamino, alkylphenylalkylamino, pyridylamino, pyrimidinylamino, quinolinylamino, 1-pyrrolidiny, 1-piperidino, 1-hexahydro-1-azepiny, 4-morpholino, 4-(3,5-diamino-1,2,4-triazolyl), $-C-R^7$, hvor R^7 er alkyl, phenyl, halogen-



phenyl, alkylphenyl eller alkoxyphenyl;

$-C-NR^9R^{10}$, hvor R^8 er hydrogen eller alkyl;



R^9 er hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl, phenylalkyl, halogenphenylalkyl, alkylphenylalkyl, naphthylalkyl, pyridylalkyl, morpholinoalkyl, furylalkyl, alkoxyalkyl, alkenyl, alkylidenamino, phenylalkylidenamino, hydroxy, phenyl, alkylphenyl, alkoxyphenyl, halogenphenyl, alkoxyphenylalkyl, alkoxy, phenylalkoxy;

R^{10} er hydrogen eller alkyl;

R^9 og R^{10} kan være knyttet sammen med det tilsluttede nitrogenatom til dannelse af en heterocyclisk ring;

R^8 og R^9 kan være knyttet sammen med de tilsluttede nitrogenatomer til dannelse af en heterocyclisk ring;

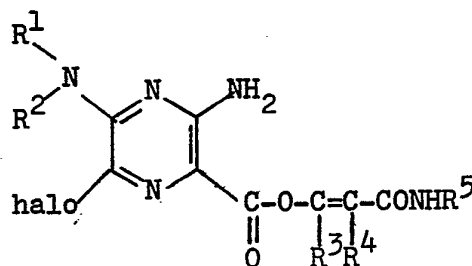
$-NH-C-NR^{11}R^{12}$, hvor R^{11} er hydrogen eller alkyl, R^{12} er hydrogen, NR^{13}

alkyl, hydroxyalkyl, phenylalkyl, phenyl eller amino;

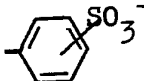
R^{13} er hydrogen, en carbonhydridkæde, der ved sammenknytning med R^{11} danner en diazacyclisk ring sammen med de nitrogenatomer, som R^{13} og R^{11} er tilsluttet;

cyano,

idet alle alkyl-, alkoxy-, alkenyl- og alkynylgrupper har højst 6 carbonatomer, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen:



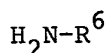
hvor R^1 , R^2 og halo har den tidligere angivne betydning, og

R^3 er alkyl, phenyl eller gruppen 

R^4 er hydrogen, eller R^3 og R^4 danner en o-phenylengruppe sammen med de carbonatomer, hvortil R^3 og R^4 er knyttet;

R^5 er alkyl;

omsættes med en forbindelse med formlen:



hvor R^6 har den ovennævnte betydning.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen udføres i et polært organisk opløsningsmiddel ved en temperatur mellem stuetemperatur og 150 °C.

Fremdragne publikationer:

DK patent nr. 108310.