

P. 4.886

Blanket Case 10881-OL.40070



173417

11 JUN 1946

173417

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 3 de mayo de 1946, bajo el N° 173.417

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

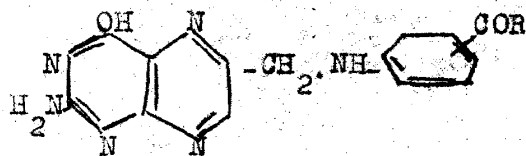
a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,
establecida en 30, Rockefeller Plaza, Nueva York, N.Y., ESTADOS
UNIDOS DE AMERICA, por:

"UN METODO DE PREPARAR PTERIDINAS SUSTITUIDAS
"Y PRODUCTOS INTERMEDIOS DE LAS MISMAS".

Este invento se refiere a la preparación de pteridi-
nas substituidas que contienen, al menos en una forma tautóme-
ra, la fórmula:



173417



5 y de los productos intermedios de las mismas, fórmula en la cual R es OR' o NR'R'; siendo R' y R'', hidrógeno, radicales aromáticos o alifáticos.

De acuerdo con el invento estas combinaciones se preparan mezclando cualesquiera dos de los tres reactivos
10 siguientes para obtener los productos intermedios, o mezclando simultáneamente o en cualquier sucesión que se desee la totalidad de los tres reactivos para obtener el producto final:

- (i) 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina (o uno de sus tautómeros)
- (ii) un propano substituido con por lo menos dos y, preferentemente tres de sus átomos de carbono substituidos con uno o más radicales oxo o halo, o radicales que puedan convertirse en ellos,
- 20 (iii) ácido aminobenzoico o una sal, éster o amida del mismo.

Las pteridinas substituidas, obtenidas como productos finales de acuerdo con el invento, son sólidos cristalinos de amarillo a pardo rojizo, solubles difícilmente en
25 agua y en los disolventes orgánicos. Algunas poseen propiedades análogas a las de las vitaminas y parecen ser necesarias para ciertas bacterias y formas superiores de la vida animal o para estimular el crecimiento de las mismas. Algunas son también útiles para estimular la formación de he-



173417

moglobina y en el tratamiento de agranulocitosis. Otras parecen poseer propiedades anti-vitámicas y son útiles por esta razón. Otras tienen propiedades que hacen de ellas agentes valiosos en modalidades distintas.

5 Los productos intermedios antes mencionados pueden ser aislados como sólidos cristalinos o amorfos que pueden ser o no solubles en agua y en disolventes orgánicos. No parecen poseer actividad biológica, pero son útiles en la preparación de los productos finales y para otros propósitos.

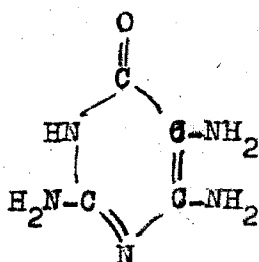
10 Las sales ácidas de las pteridinas substituidas y de los productos intermedios de las mismas pueden prepararse tratándolas con ácidos minerales fuertes, tales como el clorhidrico, el sulfúrico, y similares. También pueden obtenerse sales catiónicas por tratamiento de las combinaciones con un álcali adecuado, tal como un hidróxido de metal alcalino, amoníaco, una amina, o análogos. Otras sales metálicas de cationes tales como zinc, plata, níquel, cobre, magnesio, bario y similares pueden obtenerse de las mismas por métodos de doble descomposición, por ejemplo, tratando una solución de una sal
15 de metal alcalino de la combinación con una sal soluble del catión deseado.
20

25 El primer reactivo, 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina, es una combinación conocida y puede prepararse por métodos que han sido descritos en la bibliografía química. Como asimismo se sabe, este compuesto puede existir en una o más fórmulas tautómeras, tales como:

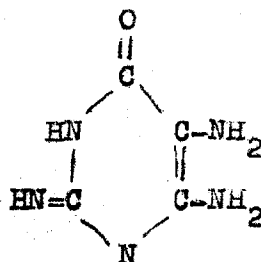


1948

173417



y



etc.

Que exista o no la composición en la forma queto o en la forma enol, ello depende probablemente del pH del medio en el cual está disuelta. En medios ácidos, la combinación existirá con toda probabilidad en la forma queto, al paso que en medios alcalinos, existirá en la forma enol. También se observará que el grupo 2 amino puede también ser tautómero con un grupo imínico. Como lo comprenderán los profesionales, cualquiera de las fórmulas tautómeras puede emplearse de igual modo en las mismas reacciones químicas y la referencia en lo que sigue al uso de una forma tautómera incluye el empleo de las otras. Evidentemente, el producto final puede exhibir la misma clase de tautomería.

Los siguientes son ejemplos típicos del propano substituido que puede usarse como segundo reactivo.

20 a/ alfa, beta-dihalopropionaldehído con la fórmula $\text{X}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{OCH}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{X}$, en la cual X es un halógeno. El alfa, beta-dihalopropionaldehído preferido es el alfa, beta-dibromopropionaldehído aunque, como se ilustra en los ejemplos específicos, puede hacerse uso de otros propionaldehídos dihalogenados. También se observará que pueden usarse también en la reacción del presente invento acetales de dihalopropionaldehídos y otros propanales substituidos, tales como los que luego se citarán. Como existe equilibrio entre el aldehído libre y su acetal en so-

25

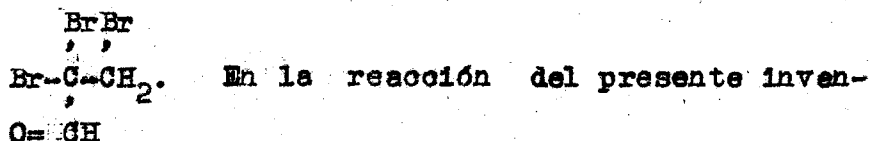


175417

lución, se cree que el verdadero reactivo es el mismo aldehido. Por consiguiente, cuando luego se haga referencia al empleo de propanales sustituidos, tal referencia se entiende que incluye el empleo equivalente de los acetales correspondientes.

5

b/ alfa, alfa, beta-tribromopropionaldehido, con la fórmula



10

to pueden emplearse otros alfa, alfa, beta-trihalopropionaldehidos, tales como alfa, alfa, beta-tricloropropionaldehidos y alfa, alfa, beta-triyodopropionaldehidos.

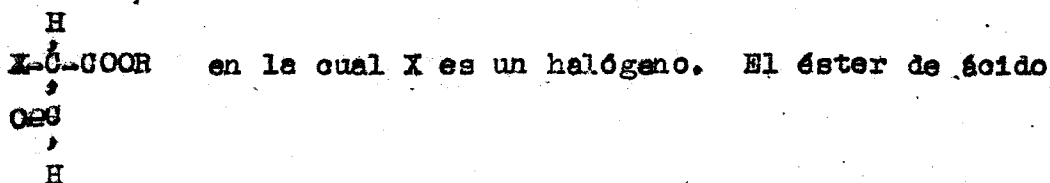
c/ un aldehido halopirúvico con la fórmula $\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{CH}_2\text{X} \\ | \\ \text{O}=\text{C}-\text{H} \end{array}$, en la cual

15

X es un halógeno. El aldehido halopirúvico preferido es aldehido bromo-pirúvico, aunque pueden usarse otros aldehidos halopirúvicos tales como el aldehido cloropirúvico. Como quiera que estos aldehidos halopirúvicos y acetales parecen ser nuevos, se describe aquí un método de prepararlos.

20

d/ un éster de ácido 3-oxo-2-halopropiónico con la fórmula



25

3-oxo-2-halopropiónico preferido es 3-oxo-2-bromopropionato etílico aunque, como se ilustra en los ejemplos específicos, pueden emplearse en la reacción otros ésteres de ácido propiónico halogenado. Cuando se haga referencia al uso de és-



115417

teres del ácido 3-oxo-2-halopropiónico, tal referencia incluye también el empleo de los tautómeros de los ésteres del ácido 3-oxo-2-halopropiónico.

5 e/ un éster de un haloacetol con la fórmula, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{Y} \\ | \\ \text{X}-\text{CH}_2 \end{array}$ en la

10 cual X es halógeno e Y es un radical aceto, propiono o similares. El acetato de cloroacetol es el éster preferido, pero se entenderá que pueden emplearse otros ésteres afines de haloacetoles; por ejemplo, acetato de bromoacetol, propionato de cloriacetol y similares.

15 f/ combinaciones con la fórmula $\begin{array}{c} \text{R O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{Z}-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{R}' \end{array}$, en la cual R y R' son hidrógeno, radicales alcoílicos o parbaleoxílicos y Z es oxígeno o dos radicales alcoílicos. Esta combinación puede ser, por ejemplo, un éster de ácido dialcoxi aceto acético o un acetaí alcoil glioxálico o una diquetona próxima.

20 El tercer reactivo puede incluir cualquier ácido orto, meta, o para-aminobenzoico y sales, ésteres y amidas y otros derivados afines de los mismos. La actividad biológica de las pteridinas substituídas resultantes depende, en gran medida, de la combinación particular aminobenzóilica empleada en la reacción. Por ejemplo, cuando se usa el ácido p-aminobenzoico o sus sales, el producto resultante es biológicamente activo como un factor esencial del crecimiento del *Streptococcus fecalis* R pero, sin embargo, es inactivo con el *Lactobacillus casei*.
25 Cuando se usa la amida de ácido glutámico del ácido p-aminobenzoico, el producto resultante es biológicamente activo como un factor esencial del crecimiento para el *Streptococcus fecalis* R y ciertos otros organismos tales como el *Lactobaci-*



175417

llus casei.

Las pteridinas substituidas que se forman al usar
ésteres de ácido p-aminobenzoico, tales como los ésteres me-
tílico, etílico, butílico, bencílico y similares, no pare-
cen poseer la misma actividad biológica, siendo ineficaces
para promover el crecimiento del *Streptococcus fecalis* R y
ciertos otros organismos con los cuales estas combinaciones
se han ensayado hasta el presente. Es posible, sin embargo,
que estas combinaciones particulares puedan ser de valor en
otra forma en la medicina experimental.

Un grupo importante de pteridinas substituidas pre-
paradas de acuerdo con el presente invento son las obtenidas
cuando como reactivos se usan las amidas del ácido aminoben-
zoico. Estas incluyen las orto, meta y para-aminobenzamida
y otras amidas alifáticas y aromáticas que pueden formarse
por la reacción de un ácido aminobenzoico y aminas alifáti-
cas y aromáticas, tales como etilamina, etanolamina, metil-
lamina, etilhexilamina, bencilamina, morfolina, anilina y
otras como las que luego se mencionan.

De las varias amidas del ácido aminobenzoico que
pueden emplearse como reactivos, las más importantes parecen
ser las de los aminoácidos, particularmente del ácido glutá-
mico, como por ejemplo, ácido p-aminobenzoilglutámico y poli-
péptidos del mismo, tales como ácido p-aminobenzoilglutamil-
glutámico, ácido p-aminobenzoilglutamilglutamilglutámico y
otros con una pluralidad de enlaces péptidicos compuestos de
uno o más de los diversos aminoácidos, tales como ácido p-ami-
nobenzoilglutamilglicilglutámico. Las combinaciones prepara-



175417

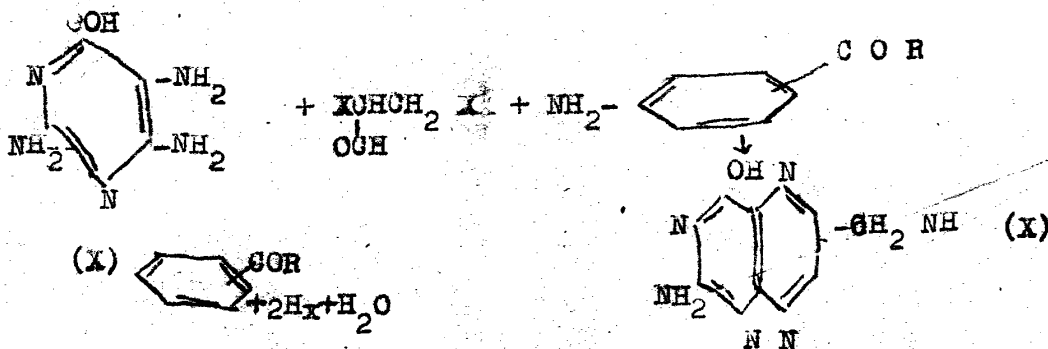
das con estos reactivos tienen un campo más amplio de actividad biológica y son los productos preferidos del presente invento. Desde luego, las amidas del ácido p-aminobenzoico y otros aminoácidos, tales como la glicina, el ácido aspártico, la leucina, la alanina, la isovalina, la cistina y similares, son también reactivos importantes para este invento. Los aminoácidos pueden ser naturales o sintéticos y pueden estar en cualquiera de las formas d, l, o dl. Como estas amidas de aminoácidos poseen grupos carboxílicos libres, será evidente que las sales y ésteres de los mismos pueden emplearse análogamente.

Se comprenderá, por supuesto, que estas amidas pueden prepararse asimismo haciendo reaccionar una amina adecuada con el derivado preparado con ácido p-aminobenzoico, el aldehído y la triamina.

Ejemplos de preparación de pteridinas substituidas.

La reacción para obtener el producto final, a saber una pteridina substituida, mezclando los tres reactivos simultáneamente, puede quedar ilustrada por la tres ecuaciones siguientes en las cuales el propano substituido se toma de los grupos a, b, c anteriores:

Ecuación 1a.

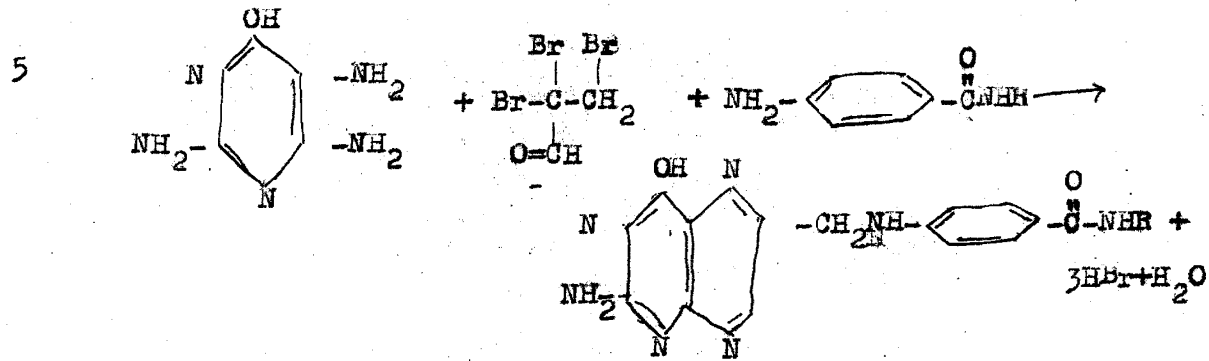




15417

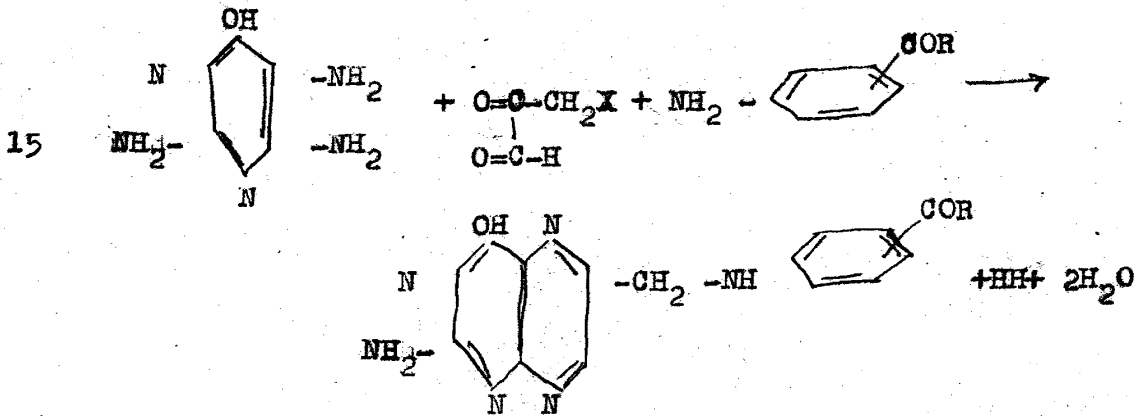
en la cual X es un halógeno y R es -OR' o -NH'R", siendo R' y R" hidrógeno o radicales alifáticos o aromáticos.

Ecuación 2ª.



10 en la cual el grupo -NHR representa el residuo de un amino ácido.

Ecuación 3ª.

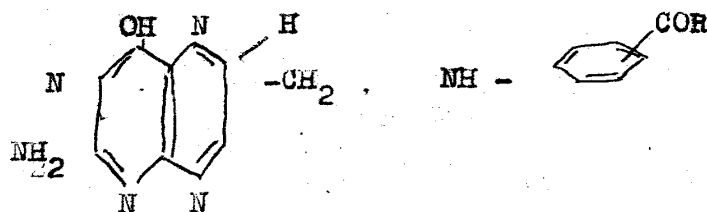


20 en la cual X es halógeno y R es -OR' o -NH'R", siendo R' y R" hidrógeno o radicales alifáticos o aromáticos.

En ciertos casos el primer producto de la reacción parece ser una forma dihidro inestable con la fórmula:



113417



5 En presencia de agentes oxidantes, dos átomos de hidrógeno del núcleo de pirazina son disociados para producir la forma aromática del producto. La simple exposición del producto al aire dará lugar a esta oxidación en breve plazo. Otros agentes oxidantes, tales como el yodo elemental, producirán el mismo resultado y puede ser ventajoso hacer uso

10 de dichos agentes oxidantes en ciertas condiciones.

Como se ha indicado arriba, la reacción para producir las pteridinas substituidas puede conducirse mezclando la totalidad de los tres reactivos esenciales al mismo

15 tiempo, o primero puede hacerse reaccionar el segundo reactivo con uno de los otros dos antes de añadir el tercero a la mezcla de reacción, sin aislar los productos intermedios.

Como se muestra en los siguientes ejemplos específicos, la reacción puede tener lugar a través de una amplia

20 escala de temperaturas, desde 2 a 3° C hasta 100° C o más elevada. Análogamente, la reacción tendrá lugar a través de una amplia zona de condiciones del pH, pareciendo no existir acidez o alcalinidad limitadoras. Sin embargo, los mejores resultados parece ser que se obtienen dentro del campo de pH 3 a pH 5.

25

La reacción, usualmente se lleva a cabo con los reactivos disueltos o en suspensión en un disolvente tal como agua, alcohol etílico, acetona, benceno, tetracloruro de carbono, cloroformo, etc., o en mezclas de los mismos.



173417

Ahora se darán varios ejemplos específicos de procedimientos de preparar pteridinas substituidas sin aislamiento de los productos intermedios.

Ejemplo 1.

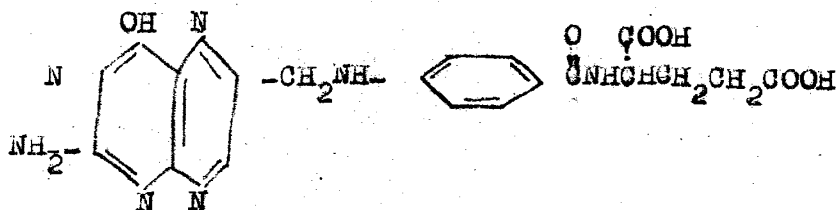
5 Una mezcla de 1 parte en peso de 2,4,5-triamino-6-hidroxi-
pirimidina, 2.06 partes en peso de alfa, beta-dibromopropionacetal, 0.58 partes en peso de acetato sódico y 24 partes en peso de alcohol etílico se sometió a reflujo durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron entonces otras 0.58 partes en peso de acetato sódico y 1.88 partes en peso de ácido p-aminobenzoilglutámico, preparado a partir de ácido p-aminobenzoico y ácido glutámico natural 1 (+) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas más bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió, se diluyó con 10 partes en peso de agua, se acidificó con 3 partes en peso de ácido clorhídrico concentrado, se sometió a reflujo en un baño de vapor durante 1 hora, se enfrió y se dejó en reposo durante la noche a la temperatura ambiente.

20 La solución resultante se filtró para separar el material insoluble y se calentó para eliminar la mayor parte del alcohol. El producto se precipitó a un pH de entre 3 y 5, se recogió, se disolvió en una solución acuosa de hidróxido sódico, se trató con carbón vegetal activo, se filtró, se precipitó de nuevo a un pH entre 3 y 5, se lavó con agua, alcohol y éter y luego se secó. El rendimiento en producto bruto fue de 0.37 partes en peso. En ensayo biológico con *Lactobacillus casei* y *Streptococcus fecalis* R mostró que el material bruto contenía un material biológicamente ac-



173417

tivo, que más tarde se demostró tenía la estructura siguiente:



10 Denominado esta substancia, de acuerdo con el sistema indicador de anillo, ácido glutámico substituído, podría dársele el nombre de ácido N- [4- { [2-amino-4-hidroxi-6-pirimido [4,5-b] pirazil) metil] -amino} -benzoyl] glutámico.

15 El producto purificado consiste en cristales amarillos que posean un índice de refracción paralelo a la longitud de los cristales de 1.559 ± 0.003 y, paralelo a la anchura de los mismos, de 1.744 ± 0.003 . Los cristales particulares examinados tenían forma lenticular delgada.

El producto se descompone, al calentarlo, sin fundir.

20 El ácido libre se disuelve fácilmente en soluciones acuosas de álcalis, con formación de la sal correspondiente. También es soluble en soluciones acuosas de ácidos fuertes, pero tiene una solubilidad mínima a un pH de aproximadamente 3.

25 Como será evidente por la fórmula del ácido libre, es posible preparar sales mono-, bi- y tribásicas por neutralización con un álcali adecuado. La clase de sal depende de la base particular seleccionada y también de su energía y concentración.

A los profesionales les será posible preparar por



173417

métodos conocidos amidas y ésteres del producto.

Se comprobó que el ácido libre es eficaz en la estimulación del crecimiento del *Streptococcus faecalis* B, *Lactobacillus casei*, en el crecimiento de polluelos y que favorecía la formación de hemoglobina.

5 Ejemplo 2

Una mezcla de 3 partes de alfa, beta-dibromopropionacetal y 3 partes de ácido p-aminobenzoilglutámico se sometió a reflujo durante 1 hora con 75 partes en volumen de alcohol etílico. Se añadieron luego 1.5 partes de 2,4, 5-triamino-6-hidroxipirimidina y 1.7 partes de acetato de sodio en 75 partes de volumen de alcohol etílico y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. Luego se enfrió la mezcla se diluyó con 30 partes de agua y se acidificó después con ácido clorhídrico hasta un pH de menos de 2, calentándose luego a temperatura de reflujo sobre un baño de vapor durante 1 hora. Entonces la mezcla de reacción se enfrió y se dejó reposar durante la noche a la temperatura ambiente.

El producto fue separado de la solución por medio de precipitación a un pH dentro de la escala de 3 a 5, recogándose luego, disolviéndose de nuevo y tratándose con carbón vegetal activo, volviéndose a precipitar, como en el ejemplo anterior. Este procedimiento dió rendimientos un tanto mejores del mismo producto biológicamente activo descrito en el Ejemplo 1.

25 Ejemplo 3.

Una mezcla de 3 partes en peso de dibromopropionaldehído y 7.4 partes de ácido p-aminobenzoilglutámico se so-



173417

82
11
5
metió a reflujo durante 1 hora en 75 volúmenes de alcohol etílico. Se añadieron luego 2.0 partes en peso de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina y 2.3 partes de acetato sódico en 75 partes en volumen de alcohol etílico y la
5 mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, se sometió a reflujo durante otra hora, se enfrió y se dejó reposar.

La mezcla de reacción se filtró, se trató para separar el alcohol excedente, y el producto se precipitó
10 a un pH entre 3 y 5. El producto bruto se volvió a disolver en una solución acuosa de álcali, se trató con carbón vegetal activo, se volvió a precipitar, se filtró y se secó. Se comprobó que el producto final era el mismo que el del ejemplo 1.

15 Ejemplo 4.

Una parte en peso de 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina se disolvió en 100 partes en volumen de una solución caliente al 10% de acetato sódico. Luego la solución se filtró y se enfrió a la temperatura ambiente. Al mismo
20 tiempo se añadieron 1.6 partes en peso de alfa, beta-dibromopropionaldehído en 50 partes en volumen de alcohol etílico y 1.9 partes de ácido p-aminobenzoilglutámico en 50 partes en volumen de agua. Al cabo de una hora a la temperatura ambiente, la solución se filtró y el producto precipitado se lavó y se secó. Se comprobó mediante ensayo biológico
25 con *Lactobacillus casei* y *Streptococcus fecalis* R que el material bruto tenía una actividad de 20% de la del producto purificado del ejemplo 1.

NO LA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



173417

Ejemplo 5.

5 Se repitió el ejemplo anterior con la excepción de que el ácido p-aminobenzoilglutámico se disolvió en la solución caliente de acetato sódico con la 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina, en lugar de añadirlo posteriormente. Se obtuvo el mismo producto biológicamente activo del ejemplo 1 con rendimientos algo menores que los del ejemplo anterior.

Ejemplo 6.

10 Se hizo una serie de ensayos usando el procedimiento del ejemplo 4 con la excepción de que se eliminó el agente neutralizador acetato sódico y el pH de la mezcla de reacción se reguló añadiendo un ácido o un álcali, de acuerdo con las necesidades. Se hicieron ensayos manteniendo el pH de la
15 mezcla de reacción a 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 10. En todos los casos se obtuvieron rendimientos del mismo producto del ejemplo 1, obteniéndose los máximos a un pH de entre 3 y 5, pero lográndose también rendimientos interesantes tanto a pH 2 como a pH 10.

20 Ejemplo 7.

Una parte en peso de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina y 1.9 partes de ácido p-aminobenzoilglutámico se disolvieron en 100 partes en volumen de agua. La solución se filtró y se enfrió a la temperatura ambiente. La solución
25 se ajustó luego a un pH de 4 y se mantuvo a este valor durante la parte restante de la reacción mediante la adición de ácido o álcali, según fue necesario. A la solución se le añadieron 1.6 partes de alfa, beta-dibromopropionaldehído en



113417

50 partes en volumen de alcohol etílico. Después de 1 hora a la temperatura ambiente la solución se filtró y el producto precipitado se lavó y secó. Se obtuvieron buenos rendimientos del producto biológicamente activo del ejemplo 1.

Ejemplo 8.

Se repitió el anterior usando acetona, benceno, tetracloruro de carbono y cloroformo como disolventes en lugar de etanol para el alfa, beta-dibromopropionaldehído. Los rendimientos en producto fueron aproximadamente los mismos en todos los casos.

Ejemplo 9.

El ejemplo 7 se repitió usando 0.94 partes en peso de alfa, beta-dicloropropionaldehído en lugar del alfa, beta-dibromopropionaldehído. Se obtuvo el producto biológicamente activo del ejemplo 1.

Ejemplo 10.

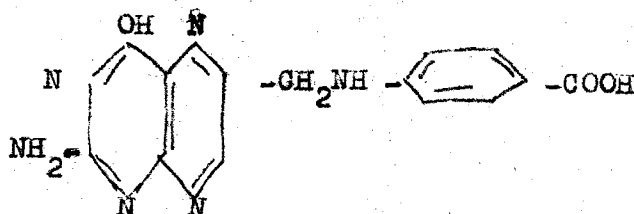
Se repitió el ejemplo 7 a las temperaturas de 5°, 25°, 45°, y 70° C. En todos los casos se obtuvo el mismo producto.

Ejemplo 11.

Se repitió el 7 empleando, en lugar del ácido p-aminobenzoilglutámico una cantidad equivalente de ácido p-aminobenzoico. El producto obtenido tenía la estructura siguiente:



173417



5 Se obtuvo el producto en la forma de cristales amarillos claros. Examinados al microscopio, la fase cristal presentada ~~era~~ solamente una figura con eje óptico centrado con 2V de aproximadamente 90° . Se comprobó que Beta (β) era de 1.720 ± 0.005 . Los cristales particulares examinados eran
10 delgados y de forma rómbica y mostraron extinción simétrica con algo de transmisión ligera residual azul-gris en la posición de extinción. Al calentarse, los cristales se descompusieron sin fundir.

15 El ácido libre es insoluble en soluciones acuosas de ácidos fuertes y es en extremo insoluble a un pH de aproximadamente 3. Es soluble en soluciones acuosas de bases con
20 ~~la~~ formación de una sal mono o bibásica según la concentración y energía de la base empleada.

Las sales ácidas de la combinación se obtienen por
20 tratamiento del producto con ácidos fuertes. El Hidrocloruro se preparó y tenía un índice de refracción paralelo a la anchura de los cristales de 1.86 ± 0.01 y un índice de refracción paralelo a la longitud de los cristales de 1.759 ± 0.003 . Los cristales particulares examinados resultaron poseer una
25 forma columnar delgada, de 10 a 20 μ . de largo y 1 μ . de ancho.

Se comprobó que la combinación de este ejemplo era biológicamente diferente de la del producto del ejemplo 1

ITALIA REPRODUCCION
FOR DEFECTO DEL ORIGINAL

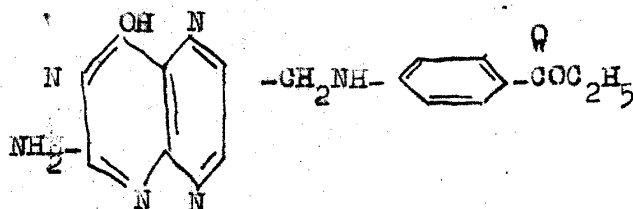


173417

5 como factor de crecimiento, siendo un factor de crecimiento esencial para el *Streptococcus fecalis* R, pero no para el *Lactobacillus casei*. También difería de la combinación del ejemplo 1 en que no favorecía el crecimiento de los pollos o la formación de hemoglobina.

Ejemplo 12.

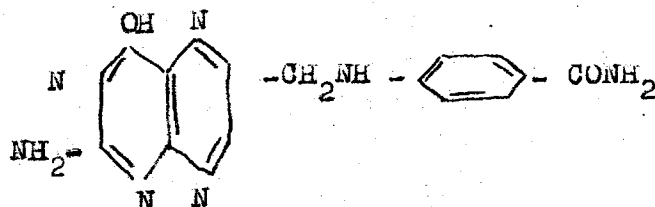
10 El procedimiento del ejemplo 7 se repitió usando en lugar de ácido p-aminobenzoilglutámico una cantidad equivalente de p-aminobenzoato etílico. La combinación resultante tenía la estructura siguiente:



15 Se comprobó que esta combinación era menos activa que el producto del ejemplo 11 como factor de crecimiento en las condiciones de ensayo cuando se probó contra *Streptococcus fecalis* R.

Ejemplo 13.

20 Se repitió el ejemplo 7 usando, en lugar de ácido p-aminobenzoilglutámico, un peso equivalente de p-aminobenzamida. La combinación resultante poseía la estructura siguiente:



25

Esta combinación era inactiva como factor de cre-

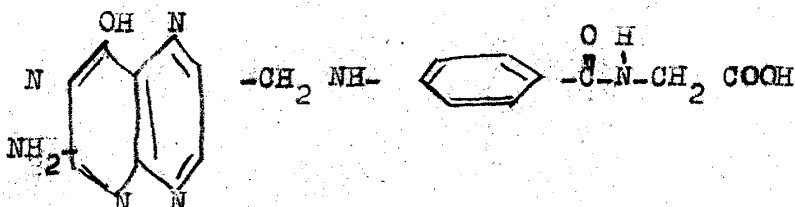


173417

cimiento cuando se ensayó contra *Streptococcus fecalis* R, *Lactobacillus casei*, y cuando se suministró como alimento a polluelos.

Ejemplo 14.

5 Se repitió el ejemplo 7 usando, en lugar de ácido p-aminobenzoilglutámico un peso equivalente de p-aminobenzoilglicina. La combinación resultante tenía la estructura siguiente:



15 Esta combinación era inactiva en los polluelos para fomentar el crecimiento y favorecer la formación de hemoglobina. Cuando se ensayó contra *Streptococcus fecalis* R se comprobó que era inactiva en cierta medida pero ensayado con *Lactobacillus casei* resultó tener con ellos sólo una actividad muy ligera.

Ejemplo 15.

20 A una mezcla de 2.66 partes en peso de ácido dl-aspartico, 15 partes de bicarbonato sódico y 45 partes en volumen de agua se añadieron 10.5 partes de cloruro p-nitrobenzoílico durante 1 1/2 horas con agitación vigorosa. La solución filtrada se acidificó luego con 16 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado. Después del enfriamiento, el ácido p-nitrobenzoico precipitado se separó por filtración, y el filtrado se enfrió en una nevera durante la noche. El ácido p-nitrobenzoil-dl-aspartico precipitado se recogió, se lavó con



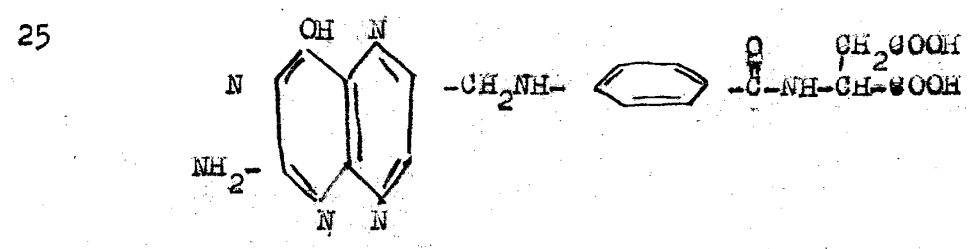
175417

agua, se secó y luego se extrajo con éter.

Una solución de 2.65 partes en peso de ácido p-nitrobenzoil-dl-aspartico en 8 partes en volumen de agua e hidroxido amónico suficiente para efectuar solución se añadió a una solución caliente de sulfato ferroso heptahidrato (17.35 partes en 42 partes en volumen de agua) y la mezcla se trató luego con 16 partes en volumen de hidróxido amónico al 28% en 5 porciones durante un periodo de unos 15 minutos mientras se calentaba y se agitaba vigorosamente. La mezcla se centrifugó para separar el precipitado de hidróxido férrico y la solución clara se evaporó luego hasta un volumen pequeño y se trató con 10 volúmenes de alcohol etílico. El precipitado de sulfato amónico se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad en el vacío.

El residuo se disolvió en un pequeño volumen de agua y se acidificó con ácido clorhídrico hasta un pH de 2 a 3. Al enfriar, el ácido p-aminobenzoil-dl-aspartico bruto cristalizó. Se recogieron los cristales, se lavaron con agua, y luego con acetona y éter para eliminar los vestigios del ácido p-aminobenzoico.

Se repitió el ejemplo 7 usando, en lugar de ácido p-aminobenzoilglutámico un peso equivalente de ácido p-aminobenzoilaspártico. La combinación resultante tenía la estructura siguiente:





11 30 1

Este compuesto es insólito en cuanto es antagónico en la acción de la combinación del ejemplo 1 como factor promotor del crecimiento. Su acción como anti-vitamina a este respecto puede ser de considerable valor en la medicina experimental. Es inactivo como sustancia promotora del crecimiento para el *Streptococcus fecalis* R.

Ejemplo 16.

Una mezcla de 5 partes en peso de ácido p-nitrobenzoilglutámico y 15 partes en volumen de anhídrido acético se calentó a 100° C durante 5 minutos. La solución se enfrió luego, se filtró, se evaporó a sequedad en el vacío. El residuo se cristalizó a continuación desde cloroformo y el producto cristalino, anhídrido p-nitrobenzoilglutámico, se cristalizó entonces dos veces desde acetona y éter de petróleo.

Se esterificó ácido glutámico en alcohol absoluto que contenía cloruro de hidrógeno seco, por el procedimiento de Fisher (Ber. 34, 453 (1901)).

Una solución de 2.68 partes de dietilglutamato en 10 partes en volumen de cloroformo seco se trató con 1.7 partes de anhídrido p-nitrobenzoilglutámico. Después de reposar a la temperatura ambiente durante 10 horas, la solución se extrajo con ácido clorhídrico diluido para separar el exceso de dietilglutamato y la solución en cloroformo se evaporó luego a sequedad en el vacío. El residuo se disolvió en 32.5 partes en volumen de solución de hidróxido sódico 1N y, después de 1 hora a la temperatura ambiente, se añadió la cantidad calculada de ácido clorhídrico 6N. La solución se



173417

3417

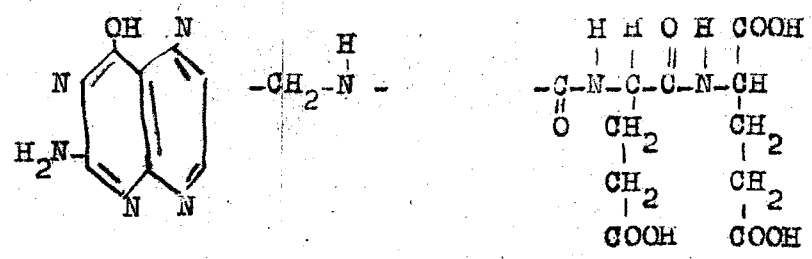
trató con carbón vegetal, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo era en extremo higroscópico y no pudo ser cristalizado pero se preparó la sal bariaca, se precipitó y se analizó satisfactoriamente.

5 Una solución de 0.5 partes en peso del ácido p-nitrobenzoilglutamilglutámico bruto en 1.5 partes en volumen de agua y 0.5 partes en volumen de hidróxido amónico se añadió a una solución caliente de 2.3 partes de sulfato ferroso heptahidrato en 6 partes en volumen de agua. Entonces se añadieron en varias porciones, calentando y agitando, 2.1 partes 10 en volumen de hidróxido amónico al 28%. Después de separar el hidróxido férrico, la solución se evaporó hasta un pequeño volumen y se trató con 10 volúmenes de alcohol etílico. El sulfato amónico precipitado se separó y el filtrado alcohólico se 15 evaporó a sequedad. El residuo se recogió en 5 partes de agua y se acidificó hasta un pH de 2 a 3 con ácido clorhídrico y se evaporó luego a sequedad en el vacío. Entonces el residuo se extrajo con isopropanol seco y la solución en isopropanol se evaporó de nuevo a sequedad. El producto bruto contenía 89.3% 20 de ácido p-aminobenzoilglutamilglutámico.

El ácido p-aminobenzoilglutamilglutámico que se acaba de describir se condensó con 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina y alfa, beta-dibromopropionaldehído mediante el procedimiento del ejemplo 7. La combinación resultante tenía la 25 estructura siguiente:

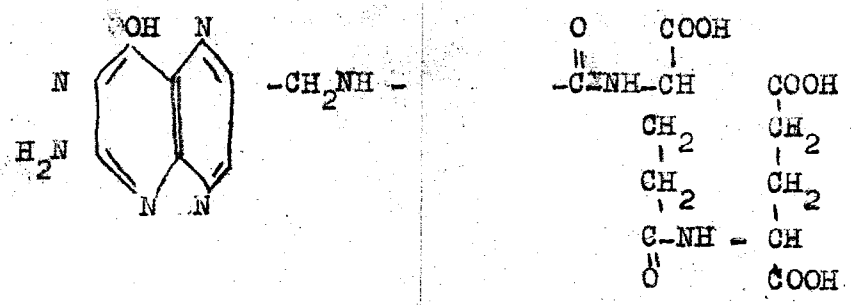


173417



5 Se comprobó que también este producto era un factor estimulante del crecimiento para *Lactobacillus casei* y *Streptococcus faecalis* R.

Una combinación afin en la cual el enlace péptido tiene una configuración diferente, se ilustra a continuación.



15 Esta combinación se prepara empleando un ácido p-aminobenzoilglutamilglutámico apropiado. Este último compuesto puede prepararse haciendo reaccionar primero el anhídrido del ácido p-nitrobenzoilglutámico con una cantidad equivalente de un alcohol para formar el éster alfa. Se obtiene entonces

20 un cloruro ácido por reacción con pentacloruro fosforoso. La reacción del cloruro ácido con el ácido glutámico da un polipeptido que tiene la configuración deseada. La hidrólisis del grupo éster alfa y la reducción del grupo nitro da el deseado material de partida de ácido p-aminobenzoilglutamilglutámico.

25



175417

Ejemplo 17.

5 Se prepararon una solución de 7.6 partes de alfa, alfa, beta-tribromopropionaldehído (obtenida según Bull. Soc. Chim. (4) 37. 1390 (1925) en unas 400 partes de alcohol etílico y una solución de 12 partes de ácido para-aminobenzoilglutámico en 500 partes de agua y las dos soluciones se añadieron simulta-
10 neamente a la de 2,4,5-triamino-6-hidroxi pirimidina con agitación y a la temperatura ambiente. Al cabo de una hora el precipitado que se había formado se recuperó por filtración. Al examinarlo se comprobó que contenía ácido N-[4-((2-amino-4-hidroxi-6-pirimido [4,5-b] pirazil) metil) -amino] benzoil] glu-
15 támico.

El producto puede purificarse por el procedimiento descrito en relación con el ejemplo 1.

20 El producto purificado se da en la forma de cristales amarillos que tienen un índice de refracción paralelo a la longitud de los cristales de 1.559 ± 0.003 y paralelo a la anchura de los mismos de 1.744 ± 0.003 . Al calentarlo, el producto se descompone sin fundir.

Ejemplo 18.

25 Se llevó también a cabo la reacción del ejemplo anterior disolviendo la 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina y el ácido para aminobenzoilglutámico en agua y añadiendo lentamente el alfa, alfa beta-tribromopropionaldehído disuelto en alcohol. El pH se mantuvo a 4 añadiendo ocasionalmente hidróxido sódico, cuando fue necesario según se determinó mediante un in-



5 dicador del pH con electrodo de vidrio. El producto bruto de la reacción resultó también tener una cantidad importante de ácido N- [4- { - [(2-amino-4-hidroxi-6-perimido [4,5ab] pirazil) metil] -amino } benzoil] glutámico.

Ejemplo 19.

10 Una solución de 13 gr. de acetato , -dietoxi aceto etílico en 68 c.c. de hidróxido potásico IN se sometió a reflujo durante unos 20 minutos. Luego la mezcla se extrajo con éter y la solución etérea seca se evaporó para eliminar el éter. El residuo oleoso se sometió entonces a fraccionamiento en el vacío. Se obtuvo un rendimiento de 5.25 gr. de acetaldehído piráxico, de punto de ebullición 67.68° C a 25 mm/Hg.

15 A una mezcla bien agitada de 1 gr. de acetaldehído piráxico, 1 gr. de carbonato sódico anhidro y 10 c. c. de bisulfuro de carbono se le añadió una solución de 0.352 c.c de bromo en 4 c. c. de bisulfuro de carbono. Cuando la totalidad del bromo hubo reaccionado la solución se decantó de las sales sódicas y se evaporó en el vacío. El residuo se recogió en éter seco y se lavó con un poco de solución de bicarbonato sódico. La solución en éter se secó entonces y se evaporó en el vacío. El aceite residual se destiló en el vacío en un alambique molecular, El producto obtenido fué acetaldehído bromopiráxico.

20

25

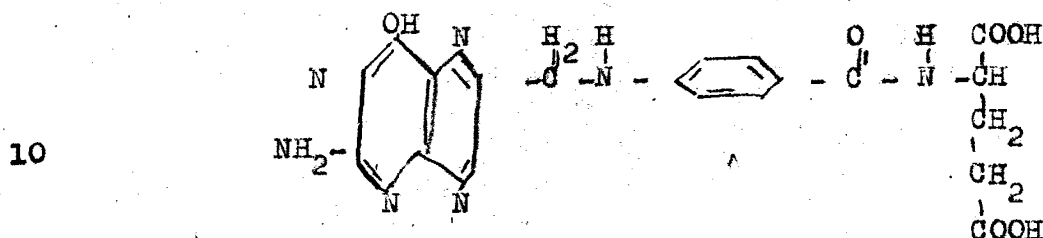
La combinación de bromo obtenida de 0.5 gr. de acetaldehído piráxico se disolvió en un poco de etanol absoluto y se añadió a una solución caliente (90° C) de 1 gr. de



113417

113417

5 ácido para-aminobenzoilglutámico y 1 gr. de carbonato sódico en 20 cc. de agua. Una parte de la solución enfriada se hizo reaccionar luego con una solución acuosa de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina. La mezcla se acidificó con ácido acético y se dejó reposar a la temperatura ambiente durante una hora. El producto obtenido era biológicamente activo y tenía la fórmula siguiente;



15 El nombre dado a este material, de acuerdo con el sistema denominador anular es ácido N- [4- { - [(2-amino-4-hidroxi-6-pirimido [4,5-b] pirazil) metil] -amino } -benzoil] glutámico.

Ejemplo 20.

20 El acetaldehído bromopirúvico obtenido por la bromación de 0.5 gr. de acetaldehído pirúvico se disolvió en un poco de etanol absoluto y se añadió a una solución caliente (90° C) de 1 gr. de ácido para-aminobenzoilglutámico y 1 gr. de carbonato sódico en 20 gr. de agua. Una pequeña cantidad de la solución enfriada se acidificó con ácido clorhídrico y se dejó a reposar media hora. Al cabo de este tiempo se añadió una solución acuosa de 2, 4, 5-triamino-6-hidroxipirimidina. Se comprobó que el producto era eficaz en la estimulación del crecimiento de Streptococcus fecalis R y Lactobacillus casei. Resultó ser idéntico al obtenido en el ejemplo 19.

25 Ejemplo 21.



173417

Una solución de 0.6 gr. de para-aminobenzoidietilglutamate en 10 c. c. de etanol absoluto caliente se trató con una solución de 0.202 gr. de acetaldehído bromopirídico destilado en 1 cc. de alcohol absoluto y la mezcla se calentó al baño de vapor en condiciones de reflujo durante unos 10 minutos. Después de retirar dos tercios del alcohol en el vacío, la solución residual enfriada se trató luego con una solución de 0.13 gr. de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina en 10 c. c. de agua y 0.5 cc. de ácido acético glacial. La mezcla se calentó durante unos pocos minutos y luego se dejó reposar a la temperatura ambiente durante seis horas. El pH de la mezcla fue de aproximadamente 3-4.

La mezcla de reacción que contenía un precipitado parduzco considerable se completó hasta 25 cc. de volumen con agua. Una parte de 20 c. c. de esta mezcla se centrifugó y el sólido se disolvió luego en alcali diluido y caliente y se volvió a precipitar a un pH de aproximadamente 3 con ácido clorhídrico. El precipitado se lavó con agua, alcohol y éter. El producto era el mismo que el del ejemplo 19.

Ejemplo 22.

Una solución de 0.225 gr. de acetaldehído bromopirídico en 1 cc. de alcohol absoluto fue añadida simultáneamente con una solución de 0.141 gr. de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina en 2 cc. de agua y 0.5 cc. de ácido clorhídrico concentrado a una solución de 0.266 gr. de ácido para-aminobenzoilglutámico en 3 c. c. de agua caliente. Se añadieron aproximadamente 2-3 c.c. de etanol para aumentar la solubilidad del acetal. Al cabo de dos horas a la temperatura ambiente, la mezcla se alcalinizó con hidróxido sódico y luego se



173417

acidificó a un pH de 2 aproximadamente, con ácido clorhídrico. Se recogió el precipitado, le lavó con agua, alcohol y éter. El producto era idéntico al del ejemplo 19.

5 Como se dijo previamente, se obtienen productos idénticos cuando se usa el aldehído halopirívico en lugar del acetal y cuando se emplea la 2,4,5-triaminopirimidina-6 tautómera en lugar de la 2,4,5-triamino-6-hidroxi-
10 pirimidina.

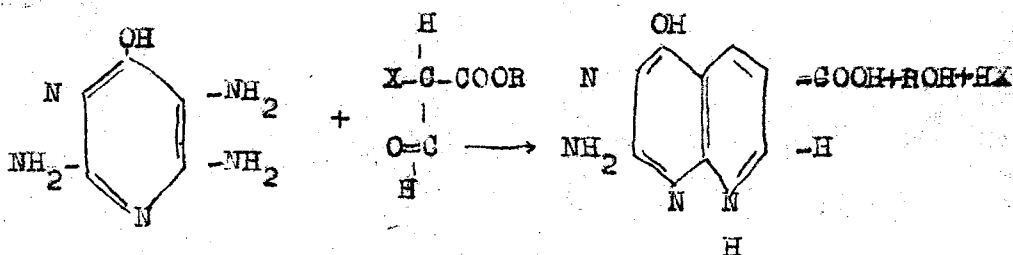
Se obtienen producto afines al usar otros derivados aminobenzóilicos en lugar del ácido para-aminobenzóil-
10 glutámico en el procedimiento de los ejemplos anteriores.

EJEMPLOS DE PREPARACION DE PRODUCTOS INTERMEDIOS DE PTERIDINAS
SUBSTITUIDAS.

15 Las reacciones para obtener productos intermedios mezclando simultáneamente dos reactivos pueden ser ilustradas por las tres ecuaciones siguientes, en las cuales el propano sustituido se toma de los anteriores grupos d, e, f y se hace reaccionar con 2,4,5-triamino-6-hidroxi-
20 pirimidina.

Ecuación 4.

20



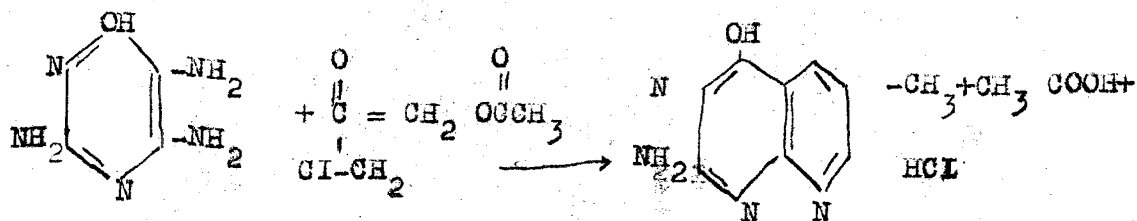
25 en la cual R representa un radical alcohólico y X un halógeno.

Ecuación 5.

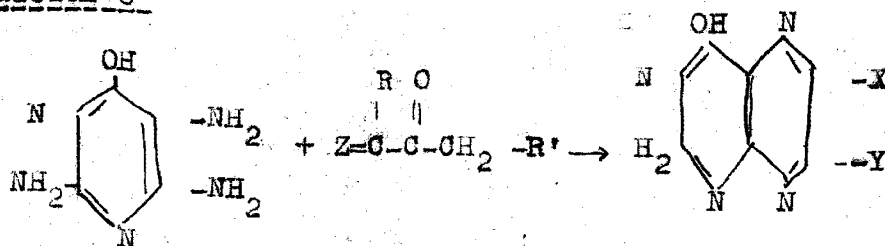
MALA REPRODUCCION
FOR DEFECTO DEL ORIGINAL



173417



5 Ecuación 6



10 en la cual R y R' son hidrógeno, radicales alcohólicos o carboxílicos y Z es oxígeno o dos radicales carboxílicos.

Ahora se darán ejemplos específicos de procedimientos de preparar y aislar diversos productos intermedios de pteridinas substituidas.

15 Ejemplo 23.

Una mezcla de 28,4 gramos de 3,3-dietoxi-2-bromopropionato etílico no destilado, 14,8 gramos de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina y 16,6 gramos de carbonato de plata se sometió a reflujo en 44 c.c. de etanol absoluto bajo una
20 atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Después de separar el alcohol mediante destilación en el vacío y adición de 740 c.c. de ácido clorhídrico 4N, la mezcla se sometió a reflujo durante otra hora. El bromuro de plata precipitó y fue separado por filtración y el filtrado se destiló al va-
25 cío para separar el agua. Después de levigar el residuo en 750 c. c. de agua caliente, se añadieron 25 gr. de iodo cristalizado y la mezcla se calentó luego a 90° durante 30-40 mi-



173417

5 nutos, tiempo durante el cual se produjo la solución parcial. Después de añadir hidróxido sódico 5N hasta un pH 6 se obtuvo la solución completa. La regulación, mediante ácido clorhídrico 5N, a un pH 3-4, precipitó el material bruto que se filtró y se lavó con agua. El sólido se disolvió en 260 c.c. de agua que contenía hidróxido sódico suficiente para dar una solución con un pH de 11-12., Después de clarificar con carbón vegetal, la concentración de la solución se hizo 3N con hidróxido sódico. Reposado durante la noche en un ambiente frío, cristalizó la sal bisódica del ácido en forma de agujas amarillas y se filtró de la solución oscura y se lavó con etanol. La sal bisódica se disolvió en agua y se añadió ácido clorhídrico 5N hasta un pH 2-3 para precipitar el producto. La 2-amino-4-hidroxi-6-carboxipirimido-^[4,5yb]pirazina se obtuvo en forma de polvo amorfo de color crema.

Ejemplo 24.

20 100 gramos de 3,3-dietoxi-2-bromopropionato etílico y 89.6 gramos de sulfito de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina se calentaron a 90° durante una hora en 1.5 litros de ácido clorhídrico 4N. Se continuó el calentamiento durante 45 minutos después de añadir 32 gramos de yodo. Después de enfriar la solución, el pH se ajustó a entre 2 y 3 con hidróxido sódico 5N para precipitar el ácido bruto que se purificó como se describió en el ejemplo 23.

Ejemplo 25.

25 12 gramos de 3,3-dietoxi-2-cloropropionato y 13 gramos de sulfito de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina se calentaron a 90° durante una hora en 440 c.c. de ácido clorhídrico



173417

5 4N. Se añadieron 5 gramos de yodo y se continuó el calentamiento durante 30 minutos. Después de enfriar, se añadió hidróxido sódico 5N hasta un pH de 2 a 3 y la 2-amino-4-hidroxi-6-carboxipirimido- [4, 5-] pirazina bruta se filtró y purificó como en el ejemplo 23.

Ejemplo 26.

10 92 gramos del éster metílico del ácido 3-oxo-2-cloropropiónico y 182 gramos de sulfito de 2, 4, 5-triamino-6-hidroxipirimidina se calentaron en 3.1 litros de ácido clorhídrico 4N a 90° durante una hora. Después de añadir 60 gramos de yodo, la solución se calentó 45 minutos más. El ajuste del pH a 2-3 con hidróxido sódico 5N precipitó el ácido bruto que se purificó como se describe en el ejemplo 23.

Ejemplo 27.

15 26 c.c. de una solución que contenía 4.5 gramos de la sal sódica de metil-3-oxo-2-cloropropionato y 6 gramos de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina se calentaron en 82 c.c. de ácido clorhídrico 4N a 90° durante 45 minutos. Después de añadir 2.3 gramos de yodo, el calentamiento se continuó durante 20 30 minutos. La solución se enfrió y se añadió hidróxido sódico 5N hasta un pH de 2 a 3 para precipitar el ácido bruto que se purificó como en el ejemplo 23.

Ejemplo 28.

25 400 mgrs. de 2-amino-4-hidroxi-6-carboxipirimido [4, 5-b] pirazina se disolvieron en 200 ml. de ácido clorhídrico 1N en etanol absoluto calentado sobre un baño de vapor y filtrado. Se esturbió en varias horas y se sembró con algunos cristales previamente obtenidos, con lo cual cristalizó muy



173417

11 JUN

fácilmente. La mezcla se calentó luego hasta la ebullición durante unos minutos pero los cristales no se disolvieron. Se puso en un local frío durante dos días y los cristales se separaron por filtración y se secaron. La combinación obtenida fué el hidrocloreto de 2-amino-4-hidroxi-6-carboxi-5 metoxi pirimido [4,5-b] pirazina.

Ejemplo 29

Una mezcla de 0.5 gr. de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina, 0.95 gr. de 3,3-dietoxi-2-bromopropionato etílico, 0.29 gr. de acetato sódico anhidro y 15 cc. de etanol absoluto se hirvió en una atmósfera de nitrógeno durante seis horas. La mezcla de reacción se acidificó luego con una mezcla de 5 cc. de agua y 2 c.c. de ácido clorhídrico concentrado y se sometió de nuevo a reflujo durante media hora aproximadamente. Después de reposar durante la noche, la solución se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad en el vacío. El residuo sólido se disolvió en unos 20 c.c. de agua caliente y se trató con una solución de yodo en solución acuosa de yoduro potásico hasta que persistió el color del yodo. Después de calentar al baño de vapor durante una hora, la mezcla se enfrió y el precipitado se recogió y se lavó con agua que contenía anhídrido sulfuroso. Después de nuevo lavado con agua, el producto se disolvió en hidróxido sódico a pH 12, se trató con carbón vegetal activo, se filtró y se precipitó con ácido clorhídrico a pH entre 1 y 2. El producto, (2-amino-4-hidroxi-6-carboxi-pirimido [4,5-b] pirazina) se lavó y secó.



173417

Ejemplo 30

0.5 gramos de acetato de cloroacetol (Ber. 48 2004) y 0.5 gramos de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina se disolvieron en 50 ml. de agua y se calentaron en un baño de vapor durante 50 minutos a 50°C. Se formó un precipitado amarillo. La mezcla se enfrió y el precipitado se separó por filtración y se secó. Luego se recristalizó de hidróxido sódico 5N y luego dos veces desde agua. El producto resultó ser idéntico a una muestra conocida de 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimido [4,5-b] pirizina, que previamente se había preparado según un método distinto.

Ejemplo 31

Una suspensión de 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidina (7.5 gr.) en 50 c.c. de ácido acético glacial se trató con 9 mgr. de acetoacetato metil-gamma, gamma-dimetóxico (preparado por el método descrito en J.A.C.S. 41 812 (1919)). La mezcla se agitó y calentó en el baño de vapor durante 20 minutos y luego se trató con 50 c.c. de agua. Después de calentamiento y agitación durante otros 30 minutos, la mezcla se enfrió y el sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Luego el sólido se disolvió en álcali, se decoloró con carbón vegetal y se volvió a precipitar con ácido acético. Una parte de este producto bruto se volvió a cristalizar desde álcali y luego se acidificó una solución de la sal sódica cristalina. El ácido 2-amino-4-hidroxi-6-pirimido [4,5-b] pirizina acético precipitado se recogió, se lavó con agua y alcohol y se secó.

Ejemplo 32

Una cantidad de ácido 2-amino-4-hidroxi-6-pirimido



173417

[4,5-b] pirazina acético se calentó durante unas seis horas a 270^oC en atmósfera de nitrógeno. Durante este tiempo se emitió lentamente anhídrido carbónico. El sólido residual se disolvió en una solución diluida de hidróxido sódico y se trató con carbón vegetal activo, y se filtró y luego se volvió a precipitar ajustando la solución con ácido clorhídrico a un pH de 4. El producto se disolvió de nuevo entonces en una solución caliente de hidróxido sódico y se reguló a un pH de 7.1, se filtró y se enfrió. El precipitado que se formó se cristalizó de nuevo desde un pequeño volumen de solución de hidróxido sódico 5N. La sal sódica cristalizada aislada se acidificó luego y se recogió 2-amino-4-hidroxi-6-metilpirimido [4,5-b] pirazina casi pura. El producto se volvió a purificar por recristalización en agua caliente. El análisis químico del producto resultó favorable comparado con los valores calculados para C₇H₇ON₅.

Ejemplo 33

Una pequeña cantidad de ácido 2-amino-4-hidroxi-6-carboximetil pirimido [4,5-b] pirazina acético se calentó a 270^oC durante 5 horas aproximadamente en una atmósfera de nitrógeno. El residuo se disolvió en agua a pH 7 y se extrajo con butanol. La solución en butanol se evaporó luego a sequedad en el vacío. El residuo se recogió en un poco de álcali diluido, se decoloró con carbón vegetal y se filtró. El producto, 2-amino-4-hidroxi-6-metil pirimido [4,5-b] pirazina, se volvió a precipitar por acidificación a un pH 4 con ácido clorhídrico. Este material se volvió a cristalizar de nuevo con agua caliente y final-



173417

mente se recristalizó dos veces en una solución de hidróxi-
do sódico como sal sódica.

Ejemplo 34

Una solución de 0.5 gr. de 2,4,5-triamino-6-hidro-
xi pirimidina y 0.6 gr. de acetal metil glioxal dietílico
en 25 c.c. de ácido clorhídrico 4N se calentó en un baño de
vapor durante una hora y media. La mezcla de reacción se
enfrió y se neutralizó a un pH de 4 con hidróxido sódico.
Luego se centrifugó y el producto sólido se lavó y se secó.
Se obtuvo un rendimiento de 0.6 gr. (95%) de 2-amino-4-hi-
droxi-7-metil pirimido [4,5-b] pirazina. La oxidación con
permanganato alcalino dió ácido 2-amino-4-hidroxi-7-pirimi-
do [4,5-b] pirazina carboxílico que había sido preparado
por un método diferente.

Ejemplo 35

Una mezcla de 27.35 gr. de sulfato de 2,4,5-tria-
mino-6-hidroxipirimidina, 17.5 gr. de acetato sódico y 50 c.c.
de ácido acético glacial se diluyó a 1500 c.c. con agua y se
filtró. A esta mezcla se añadieron 9.15 gr. de diaestilo di-
sueルトos previamente en 50 c.c. de agua. Se formó un preci-
pitado amarillo que después de un reposo de hora y media se
enfrió y centrifugó. El producto obtenido se suspendió en
600 c.c. de agua, se calentó sobre un baño de vapor y se
añadió hidróxido sódico hasta que se disolvió precisamente
el producto. Mientras estaba todavía caliente, la solución
se trató con carbón activo Norit y se filtró. Al enfriarse, se
separaron cristales que se retiraron por filtración y se lava-
ron con hidróxido sódico 0.5N. El producto se disolvió en



175417

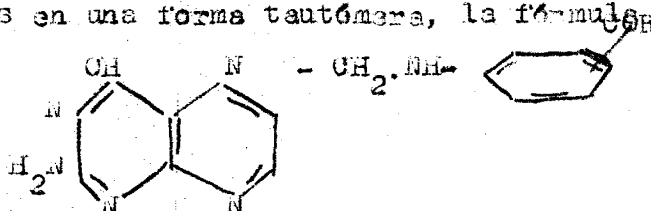
5 agua mediante calor y se añadió ácido clorhídrico hasta la precipitación máxima. El precipitado se separó por filtración y se secó. Se obtuvo un rendimiento de 6 gr. de 2-amino-4-hidroxi-6,7-dimetil pirimido [4,5-b] pirazina en forma de polvo amarillo claro. El producto era prácticamente inso-

luble en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Se entenderá que, sin apartarse del espíritu del invento, pueden introducirse diversas modificaciones en los procedimientos específicos descritos.

10 -o- N O T A -o-

Los puntos de invención propia y nueve que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

15 1º - Un método de preparar pteridinas substituidas y productos intermedios de las mismas, caracterizado por el hecho de que dichas pteridinas substituidas tienen, por lo menos en una forma tautómera, la fórmula



20 donde R es OR' o NR'H'', siendo R' y R'' hidrógeno, radica-

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



173417

les aromáticos o alifáticos, comprendiendo dicho método mez-
clar cualesquiera dos de los tres reactivos siguientes para
producir los productos intermedios o mezclar los tres reac-
tivos simultáneamente o en cualquier sucesión que se desee
5 para producir el producto final:

(91) 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina (o uno de sus tau-
tómeros)

(ii) un propano substituido que tiene por lo menos dos
y con preferencia tres de sus átomos de carbono substitui-
10 dos con uno o más radicales oxo o halo, o radicales conver-
tibles en los mismos;

(iii) ácido aminobenzoico o una sal, éster o amida del
mismo.

2º - Un método según se reivindica en el punto 1º., ca-
15 racterizado por mezclar juntos 2,4,5-triamino-6-hidroxi-piri-
midina, un alfa, beta-dihalopropionaldehído o un acetal del
mismo y ácido aminobenzoico o una sal, éster o amida del
mismo, bien simultáneamente, bien en la sucesión que se
desea.

20 3º - Un método según se reivindica en el punto 2º.,
caracterizado por el hecho de que el tercer reactivo es una a-
mida de ácido p-aminobenzoico, tal como ácido p-aminobenzoi-
glutámico, ácido p-aminobenzoilaspártico, o ácido p-amino-
benzoiilglutamilglutámico.

25 4º - Un método según se reivindica en el punto 1º.,
caracterizado por el hecho de que se mezclan juntos 2,4,5-tri-
amino-6-hidroxi-pirimidina, un alfa, alfa, beta-trihalopro-
pionaldehído y una amida de ácido amónico para-aminobenzoi-



173417

so, bien simultáneamente bien en el orden que se desee.

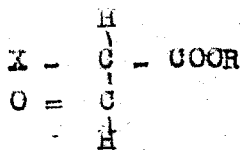
5º - Un método según se reivindica en el punto 4º., caracterizado por el hecho de que dicha amida de ácido amínico es ácido p-aminobenzoilglutámico.

5 6º - Un método según se reivindica en el punto 1º., caracterizado por mezclar juntos 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina, un aldehído alopírvico o un acetal del mismo, y ácido aminobenzoico o una sal, éster o amida del mismo, bien simultáneamente, bien en cualquier sucesión deseada.

10 7º - Un método según se reivindica en el punto 6º., caracterizado por el hecho de que el tercer reactivo es una amida de ácido p-amino-benzoico, tal como ácido p-aminobenzoilglutámico, ácido p-aminobenzoilaspártico, ó ácido p-aminobenzoilglutamilglutámico.

15 8º - Un método según se reivindica en cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado por el hecho de que la reacción se efectúa a la temperatura ambiente o calentando los reactivos a una temperatura de 100° C o mas elevada, con preferencia a un pH entre 3 y 5, y adecuadamente en presencia de un disolvente inerte.

20 9º - Un método según se reivindica en el punto 1º., caracterizado por el hecho de que la 2-amino-4-hidroxi-6-carboxi-pirimido [4,5-b] -pirazina se prepara como producto intermedio de una pteridina substituida, mezclando juntas 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina y una combinación de la fórmula





173417

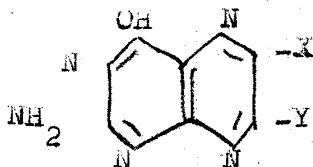
en la cual X es un halógeno y R un radical alcohílico o un acetal del mismo.

5 10^o - Un método según se reivindica en el punto 9^o., caracterizado porque el segundo reactivo en cuestión es un éster de ácido 3-oxo-2-cloropropiónico.

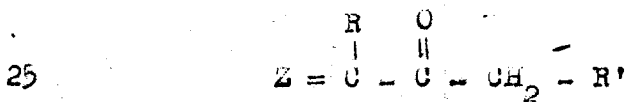
10 11^o - Un método según se reivindica en el punto 1^o., caracterizado porque se prepara 2-amino-4-hidroxi-6-metil-pirrimido [4,5-b] pirazina como un producto intermedio de una pteridina substituida, mezclando juntos 2,4,5-triamino-6-hidroxi pirimidina y un éster de un haloacetol.

12^o - Un método según se reivindica en el punto 11^o., caracterizado porque dicho segundo reactivo es un acetato cloroacetol.

15 13^o - Un método según se reivindica en el punto 1^o., caracterizado porque se preparan combinaciones con la fórmula



20 en la cual X e Y son hidrógeno, radicales alcohólicos o carboxialcohólicos, como productos intermedios de pteridinas substituidas, mezclando juntos 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina y una combinación de la fórmula



en la cual R y R' son hidrógeno o radicales alcohólicos o carboxialcohólicos y Z es oxígeno o dos radicales alcohólicos.

14^o - Un método según se reivindica en el punto 13^o., caracterizado porque dicho segundo reactivo es un éster de un



173417

ácido dialcoxi aceto-acético, o un acetal alcoil glioxílico,
o una diquetona próxima.

15º.- Un método de preparar pteridinas substituidas
y productos intermedios de las mismas.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta hojas escritas por
una sola cara.

Madrid,

29 OCT. 1946

P. A.

Alberto de Elzaburu

Per Peder