

5 OCT. 1963

P.- 24.908



A 71.247  
Blanket AHP -2680 etc.  
Case U.S. 207.098 etc.  
IJ (AMS)

289536

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 1 de julio de 1963, con el número 289.536

en

E S P A Ñ A

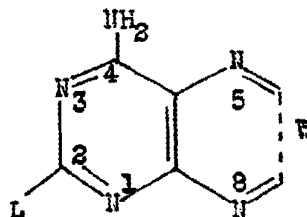
por VEINTE años

a nombre de AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, entidad norteamericana establecida en 685 Third Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE PTERIDINA"

Este invento se refiere a compuestos de pteridina que son terapéuticamente activos como agentes antitumorales, diuréticos, natriuréticos, agentes antiinflamatorios, o como agentes antibacteriales.

5 Los compuestos de este invento se representan por la fórmula siguiente en la que los átomos que forman el núcleo se numeran según se indica:

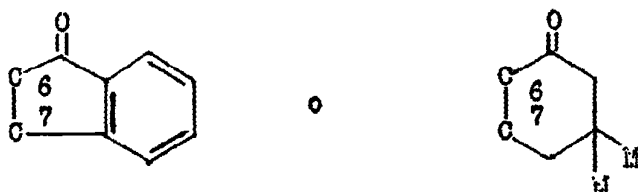


(I)



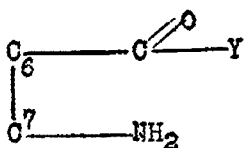
En la fórmula anterior, el sustituyente L es amino; alco-  
hilo; alcoholilo; haloalcoholilo; fenilo, fenilo sencilla o  
doblemente sustituido por alcoholilo, haloalcoholilo, alcoxil  
o halógeno; morfolino; N-dialcoholilaminoalcoholilamino; un ra-  
5 dicial heterocíclico conteniendo nitrógeno unido al átomo  
de carbono del núcleo pteridínico a través del átomo de  
carbono de un radical alcoholilamino; o un N-alcoholil-N-dial-  
coholilaminoalcoholilamino. La parte W de la fórmula anterior  
puede ser

10



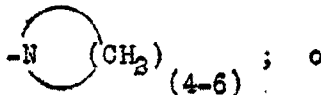
15

donde M es hidrógeno o alcoholilo, o



20

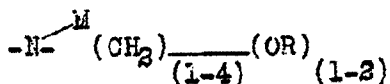
donde Y es:



-N(CH2)6N-P donde P es alcoholilo o hidroxialcoholilo; o -N(CH2)6O;

25

-N(CH2)2-CH2- donde M es hidrógeno o alcoholilo; o



donde M tiene la misma significación dada arriba y R es  
30 alcoholilo; o

289536



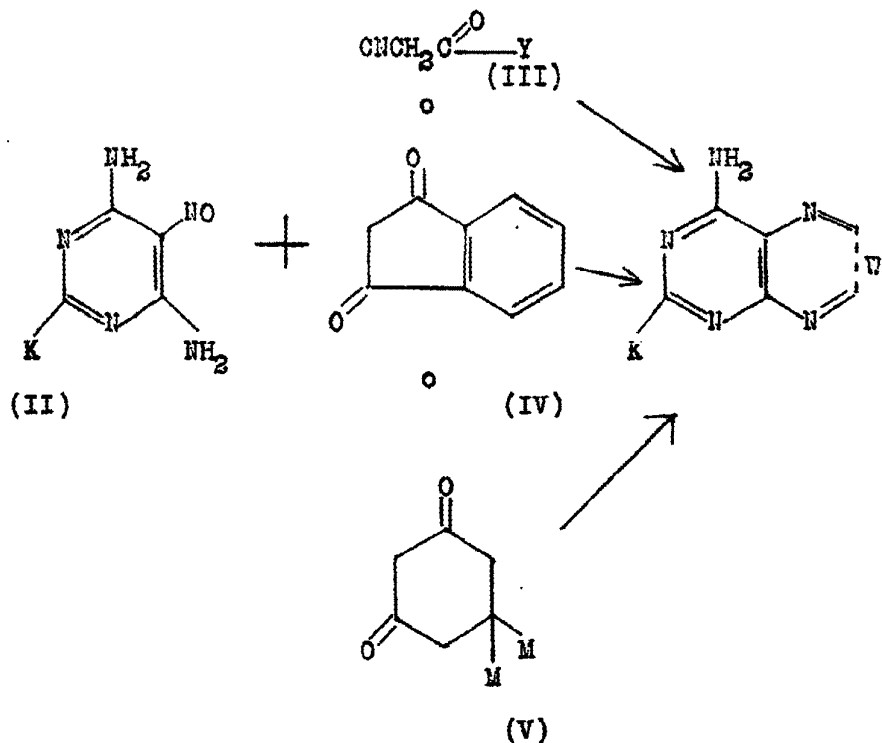
donde M tiene la misma significación dada arriba; AZ considerado en conjunto es hidrógeno; A sólo es un grupo alcoholeno de cadena normal o ramificada; Z sólo es dialcoholamino, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo.

Los nuevos compuestos del presente invento se preparan por el procedimiento representado de una manera general por la siguiente ecuación:

10

15

20



25

donde W, Y y M significan lo mismo que arriba y K es amino, alcoholo, alcoholitio; haloalcoholo, fenilo, fenilo simple o doblemente sustituido por alcoholo, haloalcoholo, y alcoholxi; halógeno, o morfolino.

30

Al poner en práctica el procedimiento arriba indicado, los compuestos de este invento se preparan calentando bajo

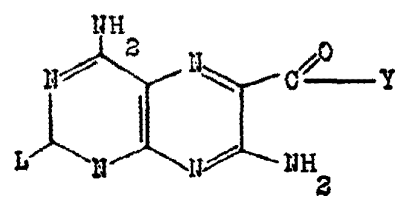


2

presión autógena, preferiblemente en un disolvente polar  
 neutro anhidro, preferiblemente en presencia de una canti-  
 dad catalítica de un agente de condensación alcalino, can-  
 tidades aproximadamente equimolares de una 4,6-diamino-2-  
 5 sustituida-5-nitrosopirimidina (II) y una 3-ciano-N-(sus-  
 tituida)acetamida (III), una 1,3-imidazodiona (IV) o una  
 1,3-ciclohexanodiona (V). Esta reacción de condensación se  
 realiza a una temperatura comprendida entre los límites de  
 50 y 200° C., pero preferiblemente a la temperatura de ebu-  
 10 llición de la mezcla de reacción, o cerca de la misma. En-  
 tre los disolventes polares neutros convenientes para la  
 reacción figuran metanol, propanol, etanol, butanol, gli-  
 coléteres tales como 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, metoxi-  
 propanoles y etoxipropanoles, así como amidas tales como  
 15 dimetilformamida, dietilformamida y dimetilacetamida, y,  
 en algunos casos, ácido acético. Entre los agentes adecua-  
 dos para favorecer la reacción figuran los metales alcali-  
 nos, sus alcóxidos y sus alcoxialcóxidos. Entre estos cata-  
 lizadores se prefieren el sodio metálico, metóxido de sodio,  
 20 etóxido de potasio y 2-etoxietóxido de sodio.

Aunque se prefiere la reacción de condensación indica-  
 da arriba, algunos compuestos de este invento, a saber, las  
 pteridinocarboxamidas de la fórmula

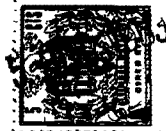
25



30

donde L e Y significan lo mismo que arriba, pueden preparar-

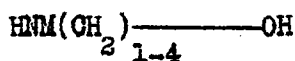
289536



2

se también por varios procedimientos en los que una 4,7-  
 diamino-2-arilpteridina sustituida en la posición 6 por un  
 radical carboxi, carbamido, carboalcoxi o ciano se trans-  
 forma luego en una pteridinocarboxamida. Así, por ejemplo,  
 5 puede condensarse una 4,6-diamino-2-aril-5-nitrosopirimidi-  
 na con un cianoacetato de alcoholio (calentando en etanol  
 anhidro en presencia de etóxido sódico, por ejemplo) para  
 dar una 6-carboalcoxi-4,7-diamino-2-arilpteridina. Un éster  
 de esta clase puede hacerse reaccionar con una alcoxisalco-  
 10 hilamina de la fórmula  $H_2M(CH_2)_{1-4}OR$ , donde M y R tiene  
 las significaciones dadas arriba, para formar una N-(alco-  
 xialcohol)-4,7-diamino-2-aril-6-pteridinocarboxamida de es-  
 te invento,

Otro método de preparación consiste en hacer reaccio-  
 15 nar una 6-carboalcoxi-4,7-diamino-2-arilpteridina con una  
 alcanolamina de fórmula



20 (donde M tiene la significación dada anteriormente) para  
 formar una N-(hidroxialcohol)-4,7-diamino-2-aril-6-pteridi-  
 nocarboxamida, que puede luego convertirse por calentamien-  
 to con cloruro de tionilo en una N-(cloroalcohol)-4,7-dia-  
 mino-2-aril-6-pteridinocarboxamida, que, por reacción con  
 25 un alcóxido de metal alcalino, se convierte en una N-(al-  
 coxialcohol)-4,7-diamino-2-aril-6-pteridinocarboxamida de  
 este invento.

Una variante del método anterior abarca el tratamien-  
 to de una 6-carboalcoxi-4,7-diamino-2-arilpteridina con  
 30 una haloalcoholamina, tal como una que tenga la fórmula

289536



HNM(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>—Cl, y tratando luego la N-(haloalcohol)-4,7-diamino-2-aril-6-pteridinocarboxamida resultante con un alcóxido sódico para dar una N-(alcoxi alcohol)-4,7-diamino-2-aril-6-pteridinocarboxamida de este invento.

5 En lugar de preformar una 6-carboalcoxi-4,7-diamino-2-arilpteridina y operar después para sustituir su radical alcoxi por un radical alc oxiamida, según acaba de describirse, puede prepararse un ácido 4,7-diamino-2-aril-6-pteridinocarboxílico por condensación de una 4,6-diamino-2-aril-10 5-nitrosopirimidina con ácido cianooéctico; este ácido pteridinocarboxílico puede convertirse en un cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo, o pentacloruro de fósforo, y condensarse después con una alcoxi alcanolamina para dar una 15 N-(alcoxi alcohol)-4,7-diamino-2-aril-6-pteridinocarboxamida de este invento. Como es natural el cloruro de ácido 4,7-diamino-2-aril-6-pteridinocarboxílico puede hacerse reaccionar con una alcanolamina para formar una N-(hidroxialcohol)-4,7-diamino-2-aril-6-pteridinocarboxamida, que puede 20 tratarse luego con cloruro de tionilo para sustituir el grupo hidroxilo por cloro, que, a su vez, puede reemplazarse por alcoxi mediante tratamiento por un alcóxido de metal alcalino.

Otra variación comprende la esterificación de un ácido 25 4,7-diamino-2-aril-6-pteridinocarboxílico por cualquier medio adecuado y la reacción posterior del éster resultante con una alcoxi alcoholamina como se ha indicado arriba o con una hidroxialcoholamina o haloalcoholamina, y siguiendo después la serie de reacciones ya indicadas para obtener 30 las N-(alcoxi alcohol)-4,7-diamino-2-aril-6-pteridinocarbo-

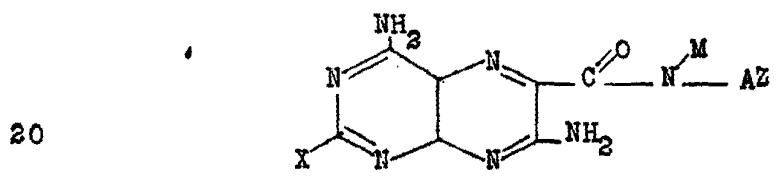
289536



xamidas de este invento.

Otro camino adicional para llegar a los compuestos de este invento se funda en condensar una 4,6-diamino-2-aril-5-nitrosopirimidina con malononitrilo para formar la correspondiente 4,7-diamino-2-aril-6-cianopteridina, y en hacer reaccionar después esta cianopteridina con cloruro de hidrógeno y un alcohol bajo para formar un iminoéter. Luego puede tratarse este tipo de iminoéter con una alcoxi-  
 5  
 alcoholamina o una hidroxialcoholamina para formar una amidina, que se hidroliza para dar una N-(alcoxi-  
 10 alcohol)-4,7-diamino-2-aril-6-pteridinocarboxamida de este invento o una N-(hidroxialcohol)-4,7-diamino-2-aril-6-pteridinocarboxamida, que puede convertirse, por la serie de reacciones explicadas arriba, en una N-(alcoxi-  
 15 alcohol)-4,7-diamino-2-aril-6-pteridinocarboxamida de este invento.

Para preparar los compuestos de la fórmula:



donde M, A y Z significan lo mismo que arriba y X es dialcoholaminoalcoholamino, o un radical heterocíclico conteniendo nitrógeno unido al átomo de carbono del núcleo pteridínico por el átomo de carbono de un radical alcoholamino, se hace reaccionar después un compuesto obtenido previamente de acuerdo con el esquema indicado arriba donde X es un radical alcoholitio, por calentamiento con una dialcoholaminoalcoholamina, tal como dietilaminopropilamina, o  
 25  
 30 con morfolinoetilamina, 2-pirrolidinoetilamina, N-butil-5-



piperidinopentilamina, N-metil-2-dialcoholeminoetilamina  
o 5-piperidinopentilamina.

#### EJEMPLO 1

5 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de  
19,3 gr. de pirrolidina, 30,5 gr. de cianoacetato de etilo  
y 50 ml. de etanol. Se elimina el disolvente sobre un eva-  
porador rotatorio, con lo cual queda un sólido pardo, p.f.  
64-67°.

10 La recristalización de acetato de etilo de 1-cianoace-  
tilpirrolidina, p.f. 74-75°.

Sobre una solución agitada de 0,2 gr. de sodio metáli-  
co en 500 ml. de etanol absoluto se añaden 6,45 gr. de  
4,6-diamino-5-nitroso-2-fenilpirimidina. La mezcla se ca-  
15 lienta hasta el punto de ebullición y se añaden luego 5,7  
gr. de 1-cianoacetilpirrolidina, preparada como se ha dicho  
arriba. Se continúa hirviendo a reflujo durante 15 minutos,  
en cuyo tiempo se deposita un precipitado de color amarillo  
parduzco. La purificación del producto por disolución del  
20 mismo en dimetilformamida precipitando luego con agua de  
1-(4,7-diamino-2-fenil-6-pteridilcarbonil)pirrolidina, p.f.  
340-343°.

#### EJEMPLO 2

25 Una mezcla de 49,6 gr. de hexametilenoimina, 56,5 gr.  
de cianoacetato de etilo y 120 ml. de etanol absoluto se  
calienta a reflujo durante 6,5 horas y se deja en reposo  
durante la noche a temperatura ambiente. Se elimina el di-  
solvente sobre un evaporador rotatorio, con lo cual queda  
30 un aceite que se solidifica parcialmente al enfriar. Se



separa el sólido por filtración y se lava con éter de petróleo, con lo cual queda un producto bruto que funde a 59-63° C.

La recristalización de una mezcla de ciclohexano y etanol da 1-cianoacetilhexametilénimina, p.f. 73,5-75°.

Sobre una solución agitada de 0,2 gr. de sodio metálico en 500 ml. de etanol absoluto se añaden 6,45 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-fenilpirimidina. La mezcla se calienta hasta el punto de ebullición y se añaden 5,9 gr. de 1-cianoacetilhexametilénimina preparada como en el Ejemplo 2. Se continúa la ebullición durante 30 minutos en cuyo tiempo se separan cristales amarillos de la solución. Después de enfriar, se retira el precipitado por filtración y el producto se cristaliza de etanol dando 1-(4,7-diamino-2-fenil-6-pteridilcarbonil) hexametilénimina, p.f. 266-267,5°.

### EJEMPLO 3

Sobre una solución agitada de 0,2 gr. de sodio metálico en 500 ml. de etanol absoluto se añaden 6,45 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-fenilpirimidina. La mezcla se hierve a reflujo y, una vez que se ha obtenido una disolución, se añaden 5,3 gr. de 1-cianoacetilpiperidina. Se continúa la ebullición durante un total de 30 minutos en cuyo tiempo se deposita un material cristalino amarillo. Se enfría la mezcla de reacción y el precipitado se separa por filtración. El producto se purifica por recristalización de etanol acuoso, dando 1-(4,7-diamino-2-fenil-6-pteridilcarbonil)piperidina, p.f. 273-275°.

254536



#### EJEMPLO 4

Una mezcla de 50 gr. de N-metilpiperazina, 56,5 gr. de cianoacetato de etilo y 120 ml. de etanol absoluto se  
5 hierve a reflujo durante 5 horas. El disolvente se elimina en evaporador rotatorio. La masa cristalina que se forma después de enfriar se separa por filtración y se lava con etanol frío seguido de gasolina. La recristalización del producto (33 gr., p.f. 111-112°) de ciclohexano da 1-cianoacetil-4-metilpiperazina, p.f. 113-114°.  
10

Sobre una solución agitada de 0,2 gr. de sodio metálico en 500 ml. de etanol absoluto se añaden 6,45 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-fenil pirimidina. Se hierve la  
mezcla y se añaden 5,85 gr. de 1-cianoacetil-4-metilpiperazina preparada como se ha dicho arriba. Se continúa  
15 la ebullición a reflujo durante 1 hora en cuyo tiempo se deposita un precipitado pardo de la solución. Después de enfriar, se separa el precipitado por filtración, y recristalizando de etanol acuoso, resulta 1-(4,7-diamino-3-  
20 fenil-6-pteridilcarbonil)-4-metilpiperazina, p.f. 270,5-272°.

#### EJEMPLO 5

Una mezcla de 26 gr. de beta-hidroxietilpiperazina, 25  
22,6 gr. de cianoacetato de etilo y 60 ml. de etanol absoluto se hierve a reflujo durante 6 horas. Se elimina el disolvente sobre un evaporador rotatorio y el residuo aceitoso espeso se solidifica parcialmente al dejarle en reposo durante la noche. Se separa el sólido por filtración.  
30 La recristalización de benceno da 1-cianoacetil-4-(beta-



hidroxietil)piperazina, p.f. 84-85°.

Sobre una solución agitada de 0,2 gr. de sodio metálico en 500 ml. de etanol absoluto se añaden 6,45 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-fenilpirimidina. La mezcla se calienta a ebullición y se añaden 6,9 gr. de 1-cianoacetil-4-(beta-hidroxietil)piperazina preparada como arriba.

Se continúa hirviendo a reflujo durante un total de 15 minutos en cuyo tiempo se deposita de la solución un producto cristalino amarillo. La mezcla de reacción se enfría en hielo y se filtra. La purificación del producto por recristalización de etanol acuoso da 1-(4,7-diamino-2-fenil-6-pteridilcarbonil)-4-(beta-hidroxietil)piperazina, p.f. 279-280°.

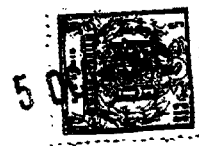
EJEMPLO 6

Sobre una solución agitada de 0,2 gr. de sodio metálico en 500 ml. de etanol absoluto se añaden 7,48 gr. de 4,6-diamino-2-(p-clorofenil)-5-nitrosopirimidina. La mezcla se calienta hasta el punto de ebullición y se añaden 6,9 gr. de 1-cianoacetil-4-(beta-hidroxietil)piperazina. Se continúa la ebullición a reflujo durante un total de 20 minutos en cuyo tiempo se deposita un precipitado. La mezcla de reacción se enfría en hielo y se filtra. La purificación del producto por recristalización de dimetilformamida acuosa da 1-[4,7-diamino-2-(p-clorofenil)-6-pteridilcarbonil]-4-(beta-hidroxietil)piperazina, p.f. 292-293°.

EJEMPLO 7

Se prepara 1-[4,7-diamino-2-(p-anisil)-6-pteridilcarbonil]-4-metil-piperazina por la reacción de 7,35 gr. de

2 9 3 5



4,6-diamino-2-(p-anisil)-5-nitrosopirimidina con 5,85 gr. de 1-cianoacetil-4-metilpiperazina, como en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 8

5 Se prepara 1- [4,7-diamino-2-(p-tolil)-6-pteridilcarbonyl] -4-(beta-hidroxietyl)piperazina por la reaccion de 6,87 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-(p-tolil)pirimidina con 6,9 gr. de 1-cianoacetil-4-(beta-hidroxietyl)piperazina como en el Ejemplo 5.

10

EJEMPLO 9

Se prepara 1- [4,7-diamino-2-(o-tolil)-6-pteridilcarbonyl] -4-metilpiperazina por la reaccion de 6,87 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-(o-tolil)pirimidina con 5,85 gr. de 1-cianoacetil-4-metilpiperazina como en el Ejemplo 4.

15

EJEMPLO 10

Se prepara 1- [4,7-diamino-2-(p-tolil)-6-pteridilcarbonyl] pirrolidina por la reaccion de 4,6-diamino-5-nitroso-2-(p-tolil)pirimidina con 1-cianoacetilpirrolidina como en el Ejemplo 1.

20

EJEMPLO 11

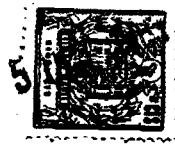
Se prepara 1- [4,7-diamino-2-(p-anisil)-6-pteridilcarbonyl] piperidina por la reaccion de 4,6-diamino-2-(p-anisil)-5-nitrosopirimidina con 1-cianoacetilpiperidina como en el Ejemplo 3.

25

EJEMPLO 12

Se prepara 1- [4,7-diamino-2-(p-clorofenil)-6-pteri-

30



dilcarbonil] hexametilenimina por la reacción de 4,6-diamino-2-(p-clorofenil)-5-nitroso pirimidina con 1-cianoacetilhexametilenimina como en el Ejemplo 2.

- 5

#### EJEMPLO 13

Se prepara 1- [4,7-diamino-2-(o-tolil)-6-pteridilcarbonil] piperidina por la reacción de 4,6-diamino-5-nitroso-2-(o-tolil)pirimidina con 1-cianoacetilpiperidina como en el Ejemplo 3.

10

#### EJEMPLO 14

Sobre una solución agitada de 0,2 gr. de sodio metálico en 500 ml. de etanol absoluto se añaden 6,45 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-fenilpirimidina y la mezcla se calienta hasta el punto de ebullición, añadiéndose entonces 5,39 gr. de 4-cianoacetilmorfolina. Se continúa hirviendo a reflujo durante un total de 15 minutos en cuyo período se deposita de la solución un producto cristalino amarillo. La mezcla de reacción se enfría en hielo y se filtra. El producto se purifica por disolución en dimetilformamida seguido de precipitación con agua dando 4-(4,7-diamino-2-fenil-6-pteridilcarbonil)morfolina, p.f. 327-329°.

15

20

#### EJEMPLO 15

Sobre una solución agitada de 0,2 gr. de sodio metálico en 500 ml. de etanol absoluto se añaden 6,87 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-(p-tolil)-pirimidina. La mezcla se calienta hasta el punto de ebullición y se añaden 5,39 gr. de 4-cianoacetilmorfolina. Se continúa hirviendo a reflujo 40 minutos en cuyo tiempo se deposita de la solución una sus-

30



tancia cristalina amarilla. La mezcla de reacción se enfría en hielo y se filtra. La purificación del producto, mediante su disolución en dimetilformamida seguida de precipitación con agua, da 4- [4,7-diamino-2-p-tolil-6-pteridilcarbonil] morfolina, p.f. 338-339°.

5

#### EJEMPLO 16

Se prepara 4- [4,7-diamino-2-(p-clorofenil)-6-pteridilcarbonil] morfolina por reacción de 4,6-diamino-2-(p-clorofenil)-5-nitrosopirimidina con 4-cianoacetilmorfolina como en el Ejemplo 14.

10

#### EJEMPLO 17

Se prepara 4- [4,7-diamino-2-(p-anisil)-6-pteridilcarbonil] morfolina por la reacción de 4,6-diamino-2-(p-anisil)-5-nitrosopirimidina con 4-cianoacetilmorfolina como en el Ejemplo 15.

15

#### EJEMPLO 18

Se prepara 4- [4,7-diamino-2-(o-tolil)-6-pteridilcarbonil] morfolina por la reacción de 4,6-diamino-5-nitroso-2-(o-tolil)pirimidina con 4-cianoacetilmorfolina como en el Ejemplo 15.

20

#### EJEMPLO 19

Sobre una solución de 20,3 gr. de cianoacetato de etilo en 25 ml. de etanol absoluto se añadieron 10 gr. de ciclopropilamina. La solución se calentó a reflujo durante 3 horas y se dejó en reposo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y se filtró por succión. Se

25

30



obtuvieron 13,1 gr. de producto bruto, p.f. 103-106°. La  
 5 recristalización de etanol dió 2-ciano-N-(ciclopropil)ace-  
 tamida, p.f. 103,5-105°.

Sobre una solución agitada de 0,2 gr. de sodio metá-  
 lico en 500 ml. de etanol absoluto se añaden 7,48 gr. de  
 4,6-diamino-2-(p-clorofenil)-5-nitrosopirimidina. La mez-  
 10 cla se calienta hasta el punto de ebullición y se añaden  
 6,9 gr. de 1-cianoacetil-4-(beta-hidroxietil)piperazina.  
 Se continúa hirviendo a reflujo durante un total de 20 mi-  
 nutos en cuyo tiempo se deposita un precipitado. La mez-  
 cla de reacción se enfría en hielo y se filtra. La purifi-  
 cación del producto por recristalización de dimetilforma-  
 mida acuosa da 1- [4,7-diamino-2-(p-clorofenil)-6-pteridil-  
 carbonil ]-4-beta-hidroxietil)piperazina, p.f. 292-293°.

15

EJEMPLO 20

Una mezcla de 17,0 gr. de ciclopentilamina, 22,6 gr.  
 de cianoacetato de etilo y 60 ml. de etanol absoluto se  
 calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se elimi-  
 20 nó en vacío sobre un evaporador rotatorio. El aceite re-  
 manente se solidificó parcialmente dando una masa sólida  
 que se separó por filtración, produciendo 13,4 gr. de pro-  
 ducto, p.f. 80-83°. La recristalización del producto bruto  
 de una mezcla de ciclohexano y benceno dió 2-ciano-N-(ci-  
 25 clopentil)acetamida, p.f. 87-88,5°.

Sobre una solución agitada de 0,2 gr. de sodio metá-  
 lico en 500 ml. de etanol absoluto se añadieron 6,45 gr.  
 de 4,6-diamino-5-nitroso-2-fenilpirimidina. Después de  
 llevar la mezcla hasta la temperatura de reflujo, se aña-  
 30 dieron 5,3 gr. de 2-ciano-N-(ciclopentil)acetamida. Des-

28953



pués de 1 minuto, se depositó un material cristalino amarillo de la solución. Se continuó el calentamiento a reflujo durante un total de 15 minutos, y, después de enfriar se separó el precipitado por filtración. La purificación del producto bruto disolviéndole en dimetilformamida seguido de precipitación con agua dió 4,7-diamino-N-(ciclo-  
5 pentil)-2-fenil-6-pteridincarboxamida, p.f. 344-346,5°.

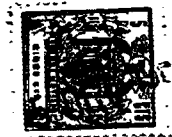
EJEMPLO 31

10 Sobre una solución de 22,6 gr. de cianoacetato de etilo en 60 ml. de etanol absoluto se añadieron 25,4 gr. de ciclooctilamina. La solución se calentó a reflujo durante 4 horas y el disolvente se eliminó en vacío sobre un evaporador rotatorio. El aceite remanente solidificó parcialmente por reposo. La recristalización del sólido de una  
15 mezcla de agua y etanol dió 3-ciano-N-(ciclooctil)acetamida pura, p.f. 74-75,5°.

Sobre una solución de 0,2 gr. de sodio metálico en 500 ml. de etanol absoluto se añadieron 6,45 gr. de 4,6-  
20 diamino-5-nitroso-3-fenilpirimidina y, después de llevar la solución a la temperatura de reflujo, se añadieron 6,79 gr. de 3-ciano-N-(ciclooctil)acetamida. Al cabo de unos pocos minutos se depositó de la solución un precipitado amarillo. Se continuó calentando a reflujo durante un total de 15 minutos. Después de enfriar, se separó el producto por filtración y, por purificación del producto disolviendo en dimetilformamida seguido de precipitación con  
25 agua, resultó 4,7-diamino-N-(ciclooctil)-2-fenil-6-pteridincarboxamida, p.f. 332-333°.

30

289536



### EJEMPLO 22

Una mezcla de 56,5 gr. de N-metilciclohexilamina, 56,5 gr. de cianoacetato de etilo y 100 ml. de etanol absoluto se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de  
5 eliminar el disolvente sobre el evaporador rotatorio, quedó un aceite espeso que se solidificó al enfriar. El sólido pardo (90 gr., p.f. 71-75°) se recristalizó de ciclohexano dando 2-ciano-N-ciclohexil-N-metilacetamida pura, p.f. 84°.

10 Sobre una solución agitada de 0,2 gr. de sodio metálico en 500 ml. de etanol absoluto se añadieron 6,45 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-fenilpirimidina. La mezcla se llevó hasta la temperatura de reflujo y se añadieron 5,88 gr. de 2-ciano-N-ciclohexil-N-metilacetamida. Se continuó  
15 el calentamiento a reflujo durante 15 minutos en cuyo tiempo se separó de la solución un depósito de un precipitado amarillo. La purificación de este material disolviéndole en dimetilformamida seguido de precipitación con agua, dió  
20 4,7-diamino-N-ciclohexil-N-metil-2-fenil-6-pteridinocarboxamida, p.f. 327,5-328,5°.

### EJEMPLO 23

Sobre una solución agitada de 0,2 gr. de sodio metálico en 500 ml. de etanol absoluto se añadieron 6,87 gr.  
25 de 4,6-diamino-5-nitroso-2-p-tolilpirimidina. La mezcla se llevó hasta la temperatura de ebullición y se añadieron 5,8 gr. de 2-ciano-N-(ciclohexil)acetamida. Se continuó calentando a reflujo durante 1 hora en cuyo tiempo se separó de la solución un precipitado amarillo. La purificación de este material disolviéndole en dimetilformamida  
30



seguido de precipitación con agua dió 4,7-diamino-N-(ciclohexil)-2-p-tolil-6-pteridinocarboxamida, p.f. mayor de 360°.

5

EJEMPLO 24

Se prepara 4,7-diamino-N-(ciclopropil)-2-(p-tolil)-6-pteridinocarboxamida por la reacción de 6,87 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-(p-tolil)pirimidina con 4,0 gr. de 2-ciano-N-(ciclopropil)acetamida como en el Ejemplo 19.

10

EJEMPLO 25

Se prepara 4,7-diamino-N-(ciclopentil)-2-(p-metoxifenil)-6-pteridinocarboxamida por la reacción de 7,35 gr. de 4,6-diamino-2-(p-metoxifenil)-5-nitrosopirimidina con 5,3 gr. de 2-ciano-N-(ciclopentil)acetamida como en el Ejemplo 20.

15

EJEMPLO 26

Se prepara 4,7-diamino-N-(cicloheptil)-2-(m-trifluorometilfenil)-6-pteridinocarboxamida por la reacción de 8,49 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-(m-trifluorometilfenil)pirimidina con 6,3 gr. de 2-ciano-N-(cicloheptil)-acetamida, como en el Ejemplo 20.

20

25

EJEMPLO 27

Se prepara 4,7-diamino-2-(3,4-diclorofenil)-N-(ciclopropil)-6-pteridinocarboxamida por la reacción de 8,52 gr. de 4,6-diamino-2-(3,4-diclorofenil)-5-nitrosopirimidina con 4,1 gr. de 2-ciano-N-(ciclopropil)acetamida como en el Ejemplo 20.

30

289536



#### EJEMPLO 28

5 Sobre una solución de 1,0 gr. de sodio en 500 ml. de 2-etoxi-etanol seco se añadieron 6,16 gr. de 2,4,6-triamino-5-nitrosopirimidina y la mezcla se agitó mecánicamente y se llevó hasta la temperatura del punto de ebullición. Después se añadieron 7,37 gr. de 2-ciano-N-(3-isopropoxipropil)acetamida. La mezcla se hirvió luego a reflujo durante 1 hora en cuyo tiempo la solución roja pasó a color pardo oscuro. La solución así obtenida se concentró casi a sequedad, y el residuo se trató con 100 ml. de agua depositándose entonces una sustancia parda, p.f. 265-270° C. La cristalización fraccionada de etanol, seguido de recristalización del mismo disolvente dió 2,4,7-triamino-N-(3-isopropoxipropil)-6-pteridinocarboxamida, en forma de 15 cristales higroscópicos amarillos, p.f. 278° C.

#### EJEMPLO 29

Se prepara 2,4,7-triamino-N-(2-etoxietil)-6-pteridinocarboxamida a partir de 6,9 gr. de 2-ciano-N-(2-etoxietil)acetamida y 6,16 gr. de 2,4,6-triamino-5-nitrosopirimidina, según se ha descrito en el Ejemplo 28. 20

#### EJEMPLO 30

Se prepara 2,4,7-triamino-N-(2-metoxietil)-6-pteridinocarboxamida a partir de 6,44 gr. de 2-ciano-N-(2-metoxietil)acetamida y 6,16 gr. de 2,4,6-triamino-5-nitrosopirimidina, según se ha descrito en el Ejemplo 28. 25

#### EJEMPLO 31

30 Se prepara 2,4,7-triamino-N-(3-butoxipropil)-6-pteridi-

289536



dinocarboxamida a partir de 7,28 gr. de 2-ciano-N-(3-butoxi-propil)acetamida y 6,16 gr. de 2,4,6-triamino-5-nitrosopirimidina, de acuerdo esencialmente con el mismo procedimiento del Ejemplo 28.

5

#### EJEMPLO 32

Sobre una solución agitada de 1,03 gr. de sodio metálico en 500 ml. de 2-etoxietanol absoluto se añadieron 6,16 gr. de 2,4,6-triamino-5-nitrosopirimidina. La mezcla se calentó a reflujo y se añadieron 9,5 gr. de N-cianoacetilhexametenilamina. Se continuó calentando a reflujo durante 2 horas, en cuyo tiempo se depositó algo de material sólido de la solución. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a sequedad sobre el evaporador rotatorio. El residuo se trituró luego con 100 ml. de agua dando un sólido amarillo. La cristalización del producto de 2-etoxietanol dió 1-(2,4,7-triamino-6-pteridilcarbonil)-hexametenilamina, p.f. 305-6° C.

20

#### EJEMPLO 33

Sobre una solución de 1,0 gr. de sodio en 400 ml. de 2-etoxietanol seco se añadieron 6,16 gr. de 2,4,6-triamino-5-nitrosopirimidina, y la solución se agitó y se llevó a la temperatura del punto de ebullición. Se añadieron después 6,84 gr. de 1-cianoacetilpiperidina y la mezcla se hirvió a reflujo durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla y el precipitado rojo resultante se eliminó por filtración y se tiró. La concentración del filtrado dió un material pardo claro, que pesaba 4,6 gr.; p.f. 300-310° (con desc.).

Mediante varias recristalizaciones de 2-etoxietanol acuoso

30

289536



resultaron cristales amarillos de 1-(2,4,7-trismino-6-pteridilcarbonil)piperidina, p.f. 305-307° (desc.).

EJEMPLO 34

5           Haciendo reaccionar 6,16 gr. de 2,4,6-trismino-5-nitrosopirimidina con 6,28 gr. de 1-cianoacetilpirrolidina, se obtiene 1-(2,4,7-trismino-6-pteridilcarbonil)pirrolidina, como en el Ejemplo 33.

EJEMPLO 35

10           Una mezcla de 6,45 gr. de 4,6-dismino-5-nitroso-2-fenilpirimidina, 4,62 gr. de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona y 4,5 gr. de acetato sódico anhidro en 200 ml. de ácido acético glacial se hirvió a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró luego a un volumen menor sobre un evaporador rotatorio y luego se diluyó con 100 ml. de agua. Se neutralizó la mezcla con solución de amoniaco concentrada y el sólido pardo así obtenido se eliminó por filtración, y se lavó varias veces con éter.

15

20           La recrystalización de 2-etoxietanol y éter de petróleo dió 4-amino-8-9-dihidro-8,8-dimetil-2-fenilbenzo(g)pteridina-6(7H)-ona, p.f. 334-335° C.

EJEMPLO 36

25           Una mezcla íntima de 6,45 gr. de 4,6-dismino-5-nitroso-2-fenilpirimidina y 4,8 gr. de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona se colocó en un tubo de ensayo grande y se introdujo en un baño de aceite mantenido a 150° C. Se originó una reacción enérgica y, al cabo de 30 minutos de estar en

30           el baño, la reacción había cesado. El fundido se trató lue-

289536



go con 200 ml. de etanol y el sólido se separó por filtra-  
ción. La recristalización del producto dió 4-amino-8,9-  
dihidro-8,8-dimetil-2-fenilbenzo(g)pteridin-6(7H)-ona, p.  
f. 336-337° C. Un punto de fusión mixto con la mezcla an-  
5 teriormente preparada no acusó depresión.

#### EJEMPLO 37

La reacción de 6,45 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-fe-  
nilpirimidina con 3,7 gr. de 1,3-ciclohexanodiona según se  
10 ha descrito en el Ejemplo 1, da 4-amino-8,9-dihidro-2-fe-  
nilbenzo(g)pteridina-6(7H)-ona.

#### EJEMPLO 38

La reacción de 7,48 gr. de 4,6-diamino-2-(p-clorofe-  
15 nil)-5-nitrosopirimidina con 4,62 gr. de 5,5-dimetil-1,3-  
ciclohexanodiona da 4-amino-8,9-dihidro-8,8-dimetil-2-(p-  
clorofenil)benzo(g)pteridin-6-(7H)-ona siguiendo esencial-  
mente el procedimiento del Ejemplo 36.

20

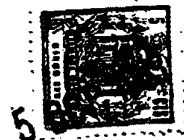
#### EJEMPLO 39

La reacción de 6,87 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-  
(p-tolil)pirimidina con 4,62 gr. de 5,5-dimetil-1,3-ciclo-  
hexanodiona da 4-amino-8,9-dihidro-8,8-dimetil-2-p-tolil-  
benzo(g)pteridin-6(7H)-ona siguiendo el procedimiento del  
25 Ejemplo 35.

#### EJEMPLO 40

La reacción de 7,35 gr. de 4,6-diamino-2-(p-metoxife-  
nil)-5-nitrosopirimidina con 3,7 gr. de 1,3-ciclohexano-  
30 diona da 4-amino-8,9-dihidro-2-p-metoxifenil-benzo(g)pte-

**289536**



ridin-6(7H)-ona siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36.

EJEMPLO 41

5 Siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo 30, la reacción de 6,45 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-(p-trifluorometilfenil)pirimidina con 4,62 gr. de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona da 4-amino-8,9-dihidro-8,8-dimetil-2-(p-trifluorometil)benzo(g)pteridin-6(7H)-ona.

10

EJEMPLO 42

15 Siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo 39, la reacción de 6,45 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-(p-trifluorometilfenil)pirimidina con 4,62 gr. de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona da 4-amino-8,9-dihidro-8,8-dimetil-2-(p-trifluorometilfenil)benzo(g)pteridin-6(7H)-ona.

15

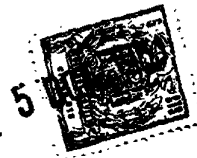
EJEMPLO 43

20 Se colocó una mezcla íntima de 6,45 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-fenil-pirimidina y 4,8 gr. de 1,3-indanodiona en un matraz y se introdujo en un baño de aceite mantenido a 135° C. Se produjo una reacción energética y al cabo de unos pocos minutos había cesado el desprendimiento de vapor de agua. Se retiró el matraz del baño y el producto que se había solidificado se trató con 50 ml. de etanol caliente y se separó por filtración. La recristalización de dimetilformamida dió 4-amino-2-fenil-6H-indeno(2,3-g)pteridina-6-ona, p.f. 360° C.

25

EJEMPLO 44

30 La reacción de 6,45 gr. de 4,6-diamino-2-p-clorofenil-



5-nitrosopirimidina con 4,8 gr. de 1,3-indanodiona da 4-amino-2-p-clorofenil-6H-indeno(2,3-g)pteridin-6-ona siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo 43.

5

EJEMPLO 45

La reacción de 6,45 gr. de 4,6-diamino-2-p-metoxifenil-5-nitrosopirimidina con 4,8 gr. de 1,3-indanodiona da 4-amino-2p-metoxifenil-6H-indeno(2,3-g)pteridin-6-ona siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo 43.

10

EJEMPLO 46

La reacción de 6,45 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-p-tolilpirimidina con 4,8 gr. de 1,3-indanodiona da 4-amino-2-p-tolil-6H-indeno(2,3-g)pteridin-6-ona siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo 43.

15

EJEMPLO 47

La reacción de 6,45 gr. de 4,6-diamino-2(3,4-diclorofenil)-5-nitrosopirimidina con 4,8 gr. de 1,3-indanodiona da 4-amino-2-(3,4-diclorofenil)-6H-indeno(2,3-g)pteridin-6-ona siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo 43.

20

EJEMPLO 48

La reacción de 6,45 gr. de 4,6-diamino-2-o-tolil-5-nitrosopirimidina con 4,8 gr. de 1,3-indanodiona da 4-amino-2-o-tolil-6H-indeno(2,3-g)pteridin-6-ona siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo 43.

25

EJEMPLO 49

Siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo

30



43, la reacción de 6,45 gr. de 4,6-diamino-2-(o-trifluorometilfenil)-5-nitrosopirimidina con 4,8 gr. de 1,3-indanodiona da 4-amino-2-(o-trifluorometilfenil)-6H-indeno(2,3-g)pteridín-6-ona.

5

EJEMPLO 50

Una mezcla de 38 gr. de cianoacetato de etilo, 39 gr. de 3-isopropoxipropilamina y 50 ml. de etanol absoluto se hierve a reflujo durante 2,5 horas. Después de eliminar el disolvente, se destila el residuo en vacío y se recoge una fracción de p. eb. 127-129°/0,5 mm. Después de varios días de reposo en una cámara fría, cristaliza el material. Es 2-ciano-N-(3-isopropoxipropil)acetamida, p.f. 38° C.

Sobre una solución de 0,2 gr. de sodio metálico en 500 ml. de etanol absoluto se añaden 6,45 gr. de 4,6-diamino-2-fenil-5-nitrosopirimidina, y la mezcla se calienta hasta la temperatura del punto de ebullición, agitando. Después se añaden 6,0 gr. de 2-ciano-N-(3-isopropoxipropil)acetamida y el conjunto se hierve a reflujo durante 30 minutos. La concentración de la solución hasta volumen pequeño da un sólido, que pesa 9,1 gr. p.f. 269-270° C. La recristalización de etanol da N-(3-isopropoxipropil)-2-fenil-6-pteridinocarboxamida, p.f. 265° C.

25

EJEMPLO 51

Una mezcla de 44,6 gr. de 2-etoxietilamina, 56,5 gr. de cianoacetato de etilo y 100 ml. de etanol absoluto se hierve a reflujo durante 2 horas y 40 minutos. Después de eliminar el disolvente sobre un evaporador rotatorio, se rasca la goma residual y se solidifica. La recristaliza-

30



ción de acetato de etilo y éter de petróleo de 2-ciano-N-(2-etoxietil)acetamida, p.f. 45° C.

5 Sobre una solución de 0,2 gr. de sodio metálico en 400 ml. de etanol absoluto se añaden 6,45 gr. de 4,6-diamino-2-fenil-5-nitrosopirimidina; la mezcla se agita mecánicamente y se hierve a reflujo durante 5 minutos. Después de esto, se añaden 5,15 gr. de 2-ciano-N-(2-etoxietil)acetamida y se continúa la ebullición durante una hora. Al enfriar, la solución deposita cristales de N-(2-etoxietil)-10 4,7-diamino-2-fenil-6-pteridinocarboxamida, que pesa 7,3 gr., p.f. 293° C. La recristalización de etanol da un producto que funde a 282° C.

#### EJEMPLO 52

15 Una mezcla de 75 gr. de 2-metoxietilamina, 113 gr. de cianooacetato de etilo y 100 ml. de etanol absoluto se hierve a reflujo durante 2,5 horas. Después de concentrar la solución sobre un evaporador rotatorio, se enfría la goma que queda como residuo y la masa cristaliza. La recristalización de acetato de etilo da 2-ciano-N-(2-metoxietil) 20 acetamida, p.f. 79° C.

Sobre una solución de 0,2 gr. de sodio metálico en 400 ml. de etanol absoluto se añaden 6,45 gr. de 4,6-diamino-2-fenil-5-nitrosopirimidina, seguido de 4,7 gr. de 2-ciano-N-(2-metoxietil)acetamida. La mezcla se agita y 25 se hierve a reflujo durante una hora. Al enfriar, se depositan cristales amarillos, que pesan 7,8 gr., p.f. 294° C. La recristalización de 2-etoxietanol acuoso da N-(2-metoxietil)-4,7-diamino-2-fenil-6-pteridinocarboxamida, p.f. 30 293° C.



#### EJEMPLO 53

Sobre una solución de 0,2 gr. de sodio en 500 ml. de etanol absoluto se añaden 5,68 gr. de 4,6-diamino-2-(3,4-diclorofenil)-5-nitrosopirimidina, seguido por 3,5 gr. de 2-ciano-N-(2-etoxietil)acetamida. La mezcla se agita y se hierve a reflujo durante 30 minutos, en cuyo tiempo se deposita un material cristalino amarillo de la solución. Después de enfriar, se separa por filtración y se recristaliza de etanol dando N-(2-etoxietil)-4,7-diamino-2-(3,4-diclorofenil)-6-pteridinocarboxamida, p.f. 285° C.

#### EJEMPLO 54

Se prepara N-(2-metoxietil)-4,7-diamino-2-(p-clorofenil)-6-pteridinocarboxamida por la reacción de 4,6-diamino-2-(p-clorofenil)-5-nitrosopirimidina con 2-ciano-N-(2-metoxietil)acetamida como en el Ejemplo 53.

#### EJEMPLO 55

Se prepara N-(3-isopropoxipropil)-4,7-diamino-2-(p-tolil)-6-pteridinocarboxamida por la reacción de 4,6-diamino-2-(p-tolil)-5-nitrosopirimidina con 2-ciano-N-(3-isopropoxipropil)acetamida como en el Ejemplo 50.

#### EJEMPLO 56

Se prepara N-(2-etoxietil)-4,7-diamino-2-(p-anisil)-6-pteridinocarboxamida por la reacción de 4,6-diamino-2-(p-anisil)-5-nitrosopirimidina con 2-ciano-N-(2-etoxietil)acetamida como en el Ejemplo 51.

#### EJEMPLO 57

Se prepara N-(2-metoxietil)-4,7-diamino-2-(p-tolil)-



6-pteridinocarboxamida por la reacción de 4,6-diamino-2-(o-tolil)-5-nitrosopirimidina con 2-ciano-N-(2-metoxietil)-acetamida como en el Ejemplo 53.

5

EJEMPLO 58

Se disolvieron 39 gr. de 4,6-diamino-2-N-morfolinopirimidina en una mezcla de 12 gr. de ácido acético glacial y 250 ml. de agua. Sobre esta solución se añadió gota a gota mientras se agitaba y enfriando una solución de 14 gr. de nitrito sódico en 100 ml. de agua. Luego se añadieron 12 gr. de ácido acético. El compuesto nitroso rojo comenzó a cristalizar y después de continuar agitando durante 30 minutos, se separó el material por filtración y se secó. Peso = 53 gr., p.f. = 235-6° (deso.). El material seco se recristalizó de etanol dando 4,6-diamino-2-N-morfolino-5-nitrosopirimidina, p.f. = 236-237° (descomposición).

10

15

EJEMPLO 59

Sobre una solución de 0,8 gr. de sodio en 250 ml. de 2-etoxietanol secado se añadieron 6,7 gr. de 4,6-diamino-2-morfolino-5-nitrosopirimidina y 3,0 gr. de cianocetamida. La mezcla se agitó y se hirvió a reflujo durante 30 minutos, en cuyo tiempo se depositó un sólido. Se separó este sólido por filtración y se recristalizó de dimetilformamida acuosa dando 4,7-diamino-2-morfolino-6-pteridinocarboxamida, p.f. mayor de 360°.

20

25

EJEMPLO 60

Sobre una solución de 0,8 gr. de sodio en 250 ml. de 2-etoxietanol secado se añadieron 6,4 gr. de 4,6-diamino-

30

289536



2-morfolino-5-nitrosopirimidina seguido de 5,6 gr. de 2-ciano-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida. La mezcla se agitó y se hirvió a reflujo durante 2 horas. La solución caliente se filtró mientras estaba todavía caliente y el filtrado se concentró hasta un volumen menor. Por reposo durante la noche se depositó un sólido, que se trató con 150 ml. de agua fría y se separó por filtración, p.f. 237°. La recristalización de etanol acuoso dió 4,7-diamino-N-(3-dimetilaminopropil)-2-morfolino-6-pteridinocarboxamida, p.f. 241°.

10

#### EJEMPLO 61

Sobre una solución de 6,7 gr. de 4,6-diamino-2-morfolino-5-nitrosopirimidina en 200 ml. de dimetilformamida seca se añadieron 5,58 gr. de 2-ciano-N-(metil-2-dimetilaminoetil)acetamida, y 1,78 gr. de metóxido sódico. La mezcla se agitó mecánicamente y se hirvió a reflujo durante 1 hora. La mezcla se filtró y se enfrió y, rascando se obtuvieron 1,2 gr. de material amarillo, p.f. 244° (descomposición). La concentración del licor madre dió 5,3 gr. más de material, p.f. 242° (descomposición). La recristalización de 2-etoxietanol dió 4,7-diamino-N-(metil-2-dimetilaminoetil)-2-morfolino-6-pteridinocarboxamida, p.f. 245°.

15

20

Siguiendo al procedimiento de los Ejemplos 58-60, se hace reaccionar 4,6-diamino-2-morfolino-5-nitrosopirimidina con cianoacetamidas indicadas más adelante, que da como resultado los productos correspondientes que se señalan a continuación:

25

289536



<u>Compuestos de partida</u>	<u>Productos</u>
2-ciano-N-(2-morfolinetil)acetamida	4,7-diamino-N-(2-morfolinoetil)-2-morfolino-6-pteridino-carboxamida.
5 2-ciano-N-(2-dietilaminoetil)acetamida.	4,7-diamino-N-(2-dietilaminoetil)-2-morfolino-6-pteridinocarboxamida.
2-ciano-N-(2-di-isopropilaminoetil)acetamida.	4,7-diamino-N-(2-di-isopropilaminoetil)-2-morfolino-6-pteridinocarboxamida.
10 2-ciano-N-(etil)acetamida	4,7-diamino-N-(etil)-2-morfolino-6-pteridinocarboxamida.
2-ciano-N-(5-dietilaminopentil)acetamida	4,7-diamino-N-(5-dietilaminopentil)-2-morfolino-6-pteridinocarboxamida.
15 2-ciano-N-(metil-2-piperidinoetil)acetamida	4,7-diamino-N-(metil-2-piperidinoetil)-2-morfolino-6-pteridinocarboxamida
2-ciano-N-(butil-5-dibutilaminopentil)acetamida	4,7-diamino-N-(butil-5-dibutilamino-pentil)-2-morfolino-6-pteridinocarboxamida.
20 2-ciano-N-(propil-2-pirrolidinoetil)acetamida	4,7-diamino-N-(propil-2-pirrolidinoetil)-2-morfolino-6-pteridinocarboxamida.
25	

EJEMPLO 62

Sobre una solución de 61,25 gr. de hidrocloreuro de butirsmidina en 300 ml. de metanol se añadieron 122 gr. de la sal de plata de isonitrosomalnonitrilo en pequeñas por-



5 ciones, agitando. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se filtró por succión. El filtrado se evaporó a sequedad sobre un evaporador rotatorio dando la sal butiramidina de isonitrosomalononitrilo, de color amarillo, p.f. 86,5-87,5°.

10 Se hirvieron a reflujo 5 gramos de la sal amidina anterior con 30 ml. de 2-metil-5-etilpiridina durante 10 minutos, con lo cual la solución se oscureció y se depositaron cristales. Por enfriamiento, se obtuvieron 3,3 gr. de material, p.f. 229-230° (descomposición). La recristalización de etanol dió 4,6-diamino-5-nitroso-2-n-propilpirimidina, p.f. 231,5° (descomposición).

#### EJEMPLO 63

15 Sobre una solución de 24,5 gr. de hidrocloreuro de trifluoroacetamidina en 450 ml. de etanol absoluto se añadieron, por porciones, 33,6 gr. de la sal de plata de isonitrosomalononitrilo, agitando. La mezcla se agitó durante 2 horas y después se separó el cloruro de plata por filtra-  
20 ción. El filtrado se evaporó a sequedad dando la sal trifluoroacetamidina de isonitrosomalononitrilo, p.f. 95-96°.

#### EJEMPLO 64

25 Sobre una solución de 0,2 gr. de sodio en 400 ml. de 2-etoxietanol secado se añadieron 4,6 gr. de 4,6-diamino-2-2metil-5-nitrosopirimidina y 6,5 gr. de 2-ciano-N-(3-diethylaminopropil)acetamida. La mezcla se hirvió a reflujo durante 2 horas y luego se filtró la solución caliente por gravedad. El filtrado se evaporó a sequedad sobre un eva-  
30 porador rotatorio y el residuo oscuro se trituró con 100 ml.



5 00

de agua dando un sólido pardo, p.f. 245°. Varias recristalizaciones de etanol dieron 4,7-diamino-N-(3-dietilaminopropil)-2-metil-6-pteridinocarboxamida, p.f. 250°, en forma de cristales ligeramente higroscópicos.

5

EJEMPLO 65

Sobre una solución de 0,2 gr. de sodio en 125 ml. de 2-etoxietanol secado se añadieron 3,07 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-fluorometilpirimidina y la mezcla se agitó y se hirvió a reflujo. Después de haber obtenido una solución verde, se añadieron 3,0 gr. de 2-ciano-N-(2-dietilaminoetil) acetamida y se continuó calentando a reflujo durante 15 minutos. Durante este tiempo el color de la solución cambió de verde a amarillo. El disolvente se eliminó sobre un evaporador rotatorio y el residuo se trituró con 50 ml. de agua dando un material amarillo, que pesaba 2,25 gr., p.f. 318-320° (descomposición). La recristalización de etanol dió 4,7-diamino-N-(2-dietilaminoetil)2-trifluorometil-6-pteridinocarboxamida, p.f. 327-330° (descomposición).

10

15

20

EJEMPLO 66

Sobre una solución de 0,2 gr. de sodio en 100 ml. de 2-etoxietanol secado se añadieron 3,07 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-trifluorometilpirimidina seguido de 1,0 gr. de cianoacetamida. La mezcla se agitó mecánicamente y se hirvió a reflujo durante 30 minutos. Durante este tiempo el color cambió de verde a amarillo con pardo, depositándose un precipitado. Después de filtrar, la solución se evaporó a sequedad sobre un evaporador rotatorio y se trituró el residuo con 50 ml. de agua obteniéndose así un sólido ama-

25

30

289535



rillo que pesaba 2,0 gr. con p.f. mayor de 360°. La recristalización de etanol dió 4,7-diamino-2-trifluorometil-6-pteridinocarboxamida, p.f. mayor de 360°.

5

#### EJEMPLO 67

Sobre una solución de 0,2 gr. de sodio en 500 ml. de etanol absoluto se añadieron 5,43 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-n-propilpirimidina seguido de 3,0 gr. de cianacetamida. La mezcla se agitó y se hirvió a reflujo durante 10 30 minutos en cuyo tiempo se separó de la solución un precipitado. Después de enfriar, se filtró este precipitado, obteniéndose el material que pesaba 3,6 gr., con p.f. mayor de 360°. La concentración del licor madre dió 2,8 gr. de material idéntico adicionales. El material reunido se 15 recristalizó de dimetilformamida acuosa dando 4,7-diamino-2-n-propil-6-pteridinocarboxamida, p.f. mayor de 360°.

#### EJEMPLO 68

Sobre una solución de 0,2 gr. de sodio en 500 ml. de 20 etanol se añadieron 5,43 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-n-propilpirimidina y la mezcla se agitó y se llevó hasta el punto de ebullición. Después se añadieron 6,50 gr. de 2-ciano-N-(3-diethylaminopropil)acetamida y la mezcla se 25 hirvió a reflujo durante 30 minutos. El color de la solución cambió de verde a pardo. El disolvente se eliminó sobre un evaporador rotatorio y el residuo se trató con 100 ml. de agua. Se obtuvieron 8,0 gr. de un sólido, p.f. 236-237° (desc.). La recristalización de etanol acuoso dió 4,7-diamino-N-(3-diethylaminopropil)-2-n-propil-6-pteridinocarboxamida, hemihidrato, p.f. 244-245° (descomposición). 30

289535



### EJEMPLO 69

Sobre una solución de 0,3 gr. de sodio en 500 ml. de etanol absoluto se añadieron 5,43 gr. de 4,6-diamino-5-nitroso-2-n-propilpirimidina, seguido de 6,04 gr. de 2-ciano-N-(2-dietilaminoetil)acetamida. La mezcla se agitó y se hirvió a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, la solución se concentró a pequeño volumen depositándose entonces un precipitado. Se separó éste por filtración dando un p.f. de 259-262° (descomposición). Varias recristalizaciones de dimetilformamida acuosa, seguido de una recristalización de etanol acuoso dieron 4,7-diamino-N-(2-dietilaminoetil)-2-n-propil-6-pteridinocarboxamida, hemihidrato, p.f. 266° (descomposición).

Los compuestos de partida que figuran en la lista que se da a continuación se tratan siguiendo el procedimiento de los ejemplos 62 a 69 dando los correspondientes productos que se indican:

	<u>Compuestos de partida</u>	<u>Productos</u>
20	4,6-diamino-2-metil-5-nitrosopirimidina y 2-ciano-N-(2-morfolinoetil)acetamida	4,7-diamino-N-(2-morfolinoetil)-6-pteridinocarboxamida.
25	4,6-diamino-5-nitroso-2-n-propilpirimidina y 2-ciano-N-(2-piperidinoetil)acetamida	4,7-diamino-N-(2-piperidinoetil)-2-n-propil-6-pteridinocarboxamida
30	4,6-diamino-5-nitroso-2-n-propilpirimidina y 2-ciano-N-(butil-5-dibutilaminopentil)acetamida	4,7-diamino-N-(butil-5-dibutilaminopentil)-2-n-propil-6-pteridinocarboxamida

289536



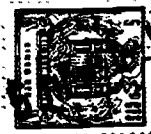
EJEMPLO 70

Sobre una solución de 0,2 gr. de sodio metálico en 500 ml. de 2-etoxietanol secado se añadieron 4,62 gr. de 2,4,6-triamino-5-nitrosopirimidina seguido de 6,0 gr. de 2-ciano-N-(2-dietilaminoetil)acetamida. La mezcla se agitó mecánicamente y se hirvió bajo un refrigerante de reflujo durante 4 horas dejándola luego en reposo durante la noche. El disolvente se eliminó sobre un evaporador rotatorio obteniéndose un precipitado de color naranja, que pesaba 9,0 gr., con p.f. 278° (desc.). Este precipitado se extrajo dos veces con agua hirviendo para eliminar cualquier derivado pirimidínico que hubiera podido quedar inalterado y se obtuvo un material que tenía un punto de fusión de 308°. La recrystalización de dimetilformamida acuosa dió 2,4,7-triamino-N-(3-dietilaminoetil)-6-pteridinocarboxamida, p.f. 311-312°.

EJEMPLO 71

Sobre una solución de 0,2 gr. de sodio en 450 ml. de 2-etoxietanol seco se añadieron 4,62 gr. de 2,4,6-triamino-5-nitrosopirimidina, seguido de 5,5 gr. de 2-ciano-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida. La mezcla se hirvió a reflujo durante 2 horas y, después de filtrar, se concentró la solución hasta pequeño volumen y se añadieron 100 ml. de agua sobre la solución caliente. El material de partida rojo inalterado se separó rápidamente por filtración y el filtrado depositó un material cristalino pardo. Varias cristalizaciones fraccionadas de agua dieron 2,4,7-triamino-N-(3-dimetilaminopropil)-6-pteridinocarboxamida, hemihidrato, p.f. 284-285°.

233536



### EJEMPLO 72

Sobre una solución de 1,0 gr. de sodio metálico en 500 ml. de 2-etoxietanol seco se añadieron 6,16 gr. de 2,4,6-triamino-5-nitrosopirimidina y la mezcla se agitó mecánicamente y se hirvió a reflujo. Después de esto, se añadieron 8,5 gr. de 2-ciano-N-(3-diethylaminopropil)acetamida y el conjunto se hirvió durante 1 hora. Luego se eliminó el disolvente sobre un evaporador rotatorio y el residuo se trató con 150 ml. de agua. Se depositó un precipitado cristalino que, después de enfriar, se separó por filtración, pesando 9,8 gr. El p.f. era 310°. La recrystalización de dimetilformamida acuosa dió 2,4,7-triamino-N-(3-diethylaminopropil)-6-pteridinocarboxamida, p.f. 317°.

15

### EJEMPLO 73

Sobre una solución de 1,0 gr. de sodio metálico en 500 ml. de 2-etoxietanol seco se añadieron 6,16 gr. de 2,4,6-triamino-5-nitrosopirimidina y la mezcla se hirvió durante 5 minutos. Sobre esta solución se añadieron 8,4 gr. de 2-ciano-N-(2-morfolinoetil)acetamida y el conjunto se agitó y se hirvió a reflujo durante una hora. El disolvente se eliminó sobre un evaporador rotatorio y el residuo se trató con 150 ml. de agua con lo cual se depositó un precipitado. Varias recrystalizaciones de dimetilformamida acuosa dieron 2,4,7-triamino-N-(2-morfolinoetil)-6-pteridinocarboxamida, p.f. 294°.

25

Pueden prepararse también los derivados de 2,4,7-triaminopteridina siguientes por la reacción de 2,4,6-triamino-5-nitrosopirimidina con el derivado ciano-acetamida adecuado.

30

259536



EJEMPLO 74

Se prepara 2,4,7-triamino-N-(etil-2-dimetilaminoetil)-  
6-pteridinocarboxamida a partir de 6,0 gr. de 2-ciano-N-  
(etil-2-dimetilaminoetil)acetamida y 4,62 gr. de 2,4,6-  
5 triamino-5-nitrosopirimidina de acuerdo con el procedimien-  
to de los Ejemplos 70-73.

EJEMPLO 75

Se prepara 2,4,7-triamino-N-(3-di-n-butilaminopropil)-  
10 6-pteridinocarboxamida a partir de 8,35 gr. de 2-ciano-N-  
(3-di-n-butilaminopropil)acetamida y 4,62 gr. de 2,4,6-  
triamino-5-nitrosopirimidina de acuerdo con el procedimien-  
to de los Ejemplos 70-73.

EJEMPLO 76

Se prepara 2,4,7-triamino-N-(4-dimetilaminobutil)-6-  
15 pteridinocarboxamida a partir de 6,0 gr. de 2-ciano-N-(4-  
dimetilaminobutil)acetamida y 4,62 gr. de 2,4,6-triamino-  
5-nitrosopirimidina de acuerdo con el procedimiento de los  
20 Ejemplos 70-73.

EJEMPLO 77

Se prepara 2,4,7-triamino-N-(2-piperidinoetil)-6-pte-  
ridinocarboxamida a partir de 6,44 gr. de 2-ciano-N-(2-pi-  
25 peridinoetil)acetamida y 4,62 gr. de 2,4,6-triamino-5-ni-  
trosopirimidina de acuerdo con el procedimiento de los  
Ejemplos 70-73.

EJEMPLO 78

Una mezcla de 3,64 gr. de 4,7-diamino-N-(3-di-etilami-

289536



5      noproxil)2-metilmercapto-6-pteridinocarboxamida y 25 ml. de  
 3-dietilaminopropilamina se hirvieron juntamente bajo un  
 refrigerante de aire durante 20 horas. No se observó des-  
 prendimiento adicional de metilmercaptano y la solución os-  
 10      cura se diluyó con etanol y se filtró. Se concentró la so-  
 lución y el líquido pardo remanente se recogió en éter. Al  
 rascar, se depositó un material oscuro y luego se decantó  
 la capa etérea. Se obtuvo una cantidad adicional de mate-  
 15      rial oscuro al rascar, y al decantar nuevamente la capa  
 etérea, se obtuvo un precipitado amarillo por enfriamien-  
 to. La recristalización de benceno dió 4,7-diamino-2-(3-  
 dietilaminopropilamino)-N-(3-dietilaminopropil)-6-pteridi-  
 nocarboxamida, monohidrato, p.f. 119° C.

15      Aplicando el procedimiento anterior a los compuestos  
 de partida que figuran en la lista que se da a continua-  
 ción, se obtienen los correspondientes productos que se  
 señalan:

	<u>Compuestos de partida</u>	<u>Productos</u>
20	4,7-diamino-N-(2-dimetilami- noetil)-2-metilmercapto-6- pteridinocarboxamida y 2- morfolinoetilamina	4,7-diamino-N-(2-dimetilami- noetil)-2-(2-morfolinoetil- amino)-6-pteridinocarboxa- mida.
25	4,7-diamino-N-metil-N-(5-pi- rrolidinopentil)2-propil- mercapto-6-pteridinocar- boxamida y 2-pirrolidino- etilamina	4,7-diamino-N-metil-N-(5-pi- rrolidinopentil)-2-(2-pi- rrolidinoetilamino)-6-pto- ridinocarboxamida

30

289536



<u>Compuestos de partida</u>	<u>Productos</u>
4,7-diamino-N-(2-diisopropil- aminoetil)-2-metilmercapto- 6-pteridinocarboxamida y 5 N-metil-2-dietilaminoetil- amina	4,7-diamino-N-(2-diisopropil- aminoetil)-2-(N-metil-2- dietilaminoetilamino)-6- pteridinocarboxamida
10 4,7-diamino-N-(2-morfolinoetil)- 2-metilmercapto-6-pteridino- carboxamida y 5-piperidino- pentilamina	4,7-diamino-2-(5-piperi- dinopentilamino)-N-(2- morfolinoetil)-6-teri- dinocarboxamida

EJEMPLO 79

15 Sobre una solución de 0,2 gr. de sodio metálico en  
500 ml. de etanol absoluto se añadieron 9,25 gr. de 4,6-  
diamino-2-metilmercapto-5-nitrosopirimidina y la mezcla se  
agitó mecánicamente y se llevó hasta la temperatura de ebu-  
llición. Se añadieron sobre la mezcla 10,83 gr. de 2-ciano-  
20 N-(3-dietilaminopropil)acetamida y el conjunto se hirvió  
a reflujo durante 10 minutos en cuyo tiempo se depositó un  
precipitado. Después de enfriar, el precipitado se separó  
por filtración y se secó. Peso = 10,8 gr., p.f. 307° (efer-  
vescente). Este material se colocó en un extractor Soxhlet  
25 y se extrajo con etanol absoluto. Se obtuvo una sustancia  
cristalina al enfriar el extracto alcohólico. Una nueva  
recristalización del sólido de 2-etoxietanol dió 4,7-diami-  
no-N-(3-dietilaminopropil)-2-metilmercapto-6-pteridinocar-  
boxamida, p.f. 305° C.

30

289536

EJEMPLO 80



Se prepara 4,7-diamino-N-(3-dimetilaminopropil)-2-metilmercapto-6-pteridinocarboxamida a partir de 8,4 gr. de 2-ciano-N-(3-dimetilaminopropil)acetamida y 9,25 gr. de 4,6-diamino-2-metilmercapto-5-nitrosopirimidina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 79.

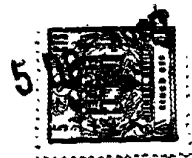
EJEMPLO 81

Se prepara 4,7-diamino-N-(etil-2-dimetilaminoetil)-2-metilmercapto-6-pteridinocarboxamida a partir de 9,0 gr. de 2-ciano-N-(etil-2-dimetilaminoetil)acetamida y 9,25 gr. de 4,6-diamino-2-metilmercapto-5-nitrosopirimidina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 79.

Los compuestos de partida que figuran en la lista que se da a continuación se trataron siguiendo el procedimiento anterior dando los productos correspondientes que se indican en las líneas que siguen:

	<u>Compuestos de partida</u>	<u>Productos</u>
20	4,6-diamino-2-mercaptopropil-5-nitrosopirimidina y 2-ciano-N-(3-di-n-butilaminopropil)acetamida	4,7-diamino-N-(3-di-n-butilaminopropil)-2-mercapto-propil-6-pteridinocarboxamida
25	4,6-diamino-2-metilmercapto-5-nitrosopirimidina y 2-ciano-N-(2-pirrolidinoetil)acetamida	4,7-diamino-N-(2-pirrolidinoetil)-2-metilmercapto-6-pteridinocarboxamida

30



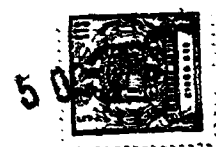
<u>Compuestos de partida</u>	<u>Productos</u>
5 4,6-diamino-2-metilmercapto- 5-nitrosopirimidina y 2- ciano-N-(3-morfolinopro- pil)acetamida	4,7-diamino-N-(3-morfolino- propil)-2-metilmercapto- 6-pteridinocarboxamida
10 4,6-diamino-2-metilmercapto- 5-nitrosopirimidina y 2- ciano-N-(3-piperidinopro- pil)acetamida	4,7-diamino-N-(3-piperidino- propil)-2-metilmercapto- 6-pteridinocarboxamida

15 Los compuestos de este invento pueden administrarse de muchas formas diversas de dosificación oral o parenteral en unidades, solos o en mezcla con otros compuestos activos.

El presente invento abarca también el procedimiento para poner los compuestos del mismo en una forma adecuada para administración terapéutica asociándolos con vehículos sólidos o líquidos, farmacéuticamente aceptables.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en E.U.A., el día 2 de julio de 1962, bajo el núm. 207.098, el día 22 de octubre de 1962, bajo el núm. 232.264, el día 2 de noviembre de 1962, bajo el núm. 235.142, el día 13 de noviembre de 1962, bajo el núm. 237.309, el día 20 de no-  
25 viembre de 1962, bajo el núm. 239.065, el día 20 de noviembre de 1962, bajo el núm. 239.066, el día 3 de diciembre de 1962, bajo el núm. 241.487, el día 3 de diciembre de 1962, bajo el núm. 241.488, el día 3 de diciembre de 1962, bajo el núm. 241.489, el día 3 de diciembre de 1962, bajo el núm.  
30 241.490, el día 3 de diciembre de 1962, bajo el núm. 241.523

289536



y el día 3 de diciembre de 1962, bajo el núm. 241.524, se  
 acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto  
 sobre Propiedad Industrial.

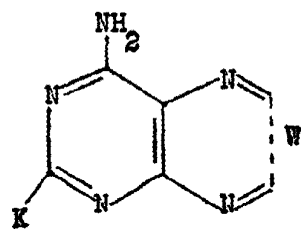
5

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presen-  
 tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de  
 Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para preparar un compuesto de pte-  
 ridina que tiene la fórmula

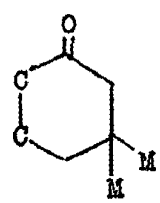
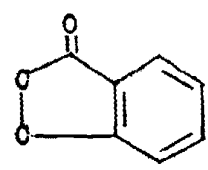
15



20

en donde K es amino; alcoholo; alcohilito; haloalcoholo;  
 fenilo; fenilo simple o doblemente sustituido por alcoholo,  
 haloalcoholo, alcoxi o halógeno; o morfolino, y W es

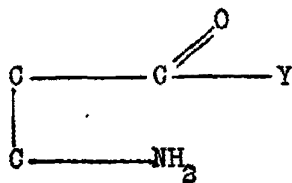
25



en donde M es hidrógeno o alcoholo inferior, o

30

**289536**



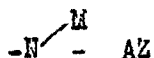
5 en donde Y es:  $-\text{N} \begin{array}{c} \circ \\ \text{(CH}_2\text{)} \\ \text{(4-6)} \end{array} ; \circ$

$-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \text{H-P}$  en donde P es alcohol o hidroxialcohol; o  $-\text{N} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \text{O}$

10 o  $-\text{N} \begin{array}{c} \text{M} \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \text{C-H} \begin{array}{c} \circ \\ \text{(CH}_2\text{)} \\ \text{(2-7)} \end{array}$ , en donde M es hidrógeno o al-

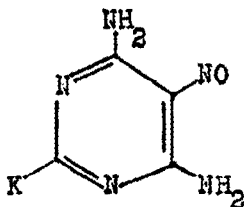
cohol; o  $-\text{N} \begin{array}{c} \text{M} \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \text{(CH}_2\text{)} \text{---} \text{(OR)} \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{(1-4)} \\ \text{(1-2)} \end{array}$

15 en donde M es como se ha definido anteriormente y R es alcohol; o



en donde M es como se ha definido anteriormente; AZ tomados en conjunto es hidrógeno; A solo es un grupo alcohílico de cadena recta o ramificada; Z solo es dialcohlamino, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, o piperidinilo, caracterizado por condensar, preferiblemente en un disolvente polar neutro anhidro y en presencia de un catalizador básico, un compuesto de sustrato que tiene la fórmula

25



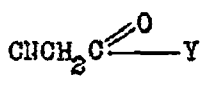
30

289536



en donde K es como se ha definido anteriormente; con una 1,3-indanodiona o una 1,3-ciclohexanodiona o una acetamida de la fórmula

5



en donde Y es  $\text{---N} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} (\text{CH}_2)_{(4-6)}$ ; o

10

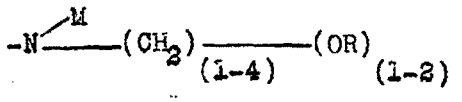
$\text{---N} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{H---P}$  en donde P es alcohilo o hidroxialcohilo; o



15

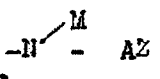
$\text{---N} \begin{array}{c} \text{M} \\ \text{---} \end{array} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} \text{G---H} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} (\text{CH}_2)_{(2-7)}$ , en donde H es hidrógeno o alcohilo; o

hilo; o



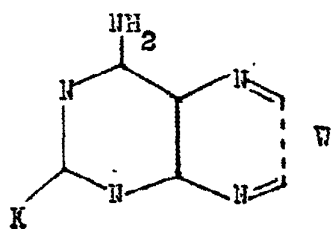
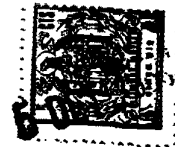
20

en donde M es como anteriormente y R es alcohilo; o



25

en donde H es como anteriormente; AZ tomado en conjunto es hidrógeno; A solo es un grupo alcohileno de cadena recta o ramificada; Z solo es dialcoholamino, morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, o piperidinilo, para formar un compuesto de la fórmula



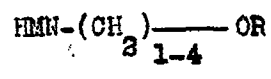
5

en donde K y W son como anteriormente y, si se desea, haciendo reaccionar además el producto en donde K es un radical alcohílico con una dialcohilaminoalcohilamina, o con una alcohilamina que tiene un substituyente heterocíclico que contiene nitrógeno, o con una N-alcohil-N-dialcohilamino alcohilamina para reemplazar el radical alcohílico por un radical dialcohilaminoalcohilamino, con un sustituyente alcohilamino heterocíclico que contiene nitrógeno o con un N-alcohil-N-dialcohilaminoalcohilamino, respectivamente.

10

15

2.- Procedimiento de acuerdo con el punto 1 caracterizado por reaccionar un 6-carboalcoxi-4,7-diamino-2-arylpteridina con una alcohilamina de fórmula



20

en donde M es hidrógeno o un alcohilo inferior y R es alcohilo para formar la correspondiente N-(hidroxialcohil)-4,7-diamino-2-aryl-6-pteridinacarboxamida: calentar este último compuesto con cloruro de tionilo para formar un N-(cloroalcohil)-4,7-diamino-2-aryl-6-pteridinacarboxamida y reaccionar este último compuesto con un alcóxido de metal alcalino para formar una N-(alcoxilalcohil)-4,7-diamino-2-aryl-6-pteridinacarboxamida.

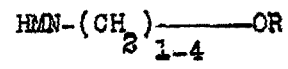
25

30

3.- Procedimiento de acuerdo con el punto 1 caracterizado por tratar una 6-carboalcoxi-4,7-diamino-2-arylpteri-



dina con una haloalcoholamina de fórmula

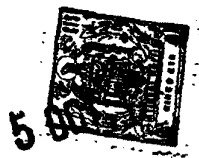


5 en donde H está seleccionada del grupo que consta de hidrógeno y alcohol inferior y R es alcohol para formar un N-(haloalcohol)-4,7-diamino-2-aryl-6-pteridinacarboxamida y reaccionar luego este último compuesto con un alcóxido sódico para formar una N-(alcohalcohol)-4,7-diamino-2-aryl-6-pteridinacarboxamida.

10 4.- Procedimiento de acuerdo con el punto 1 caracterizado por condensar una 4,6-diamino-2-aryl-5-nitrosopirimidina con ácido cianoscético para formar un ácido 4,7-diamino-2-aryl-6-pteridinocarboxílico, tratar este último compuesto con un reactivo seleccionado del grupo formado por cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, cloruro de fosforilo y pentacloruro de fósforo para formar el correspondiente cloruro de ácido; y condensar dicho cloruro de ácido con una alcohalcoholamina para formar la deseada N-(alcohalcohol)-4,7-diamino-2-aryl-6-pteridinacarboxamida.

25 5.- Procedimiento de acuerdo con el punto 1 caracterizado por condensar una 4,6-diamino-2-aryl-5-nitrosopirimidina con malononitrilo para formar la correspondiente 4,7-diamino-2-aryl-6-cianopteridina, haciendo reaccionar dicha cianopteridina con cloruro de hidrógeno y un alcohol inferior para formar un iminoéter; y haciendo reaccionar dicho iminoéter con una alcohalcoholamina para formar la deseada N-(alcohalcohol)-4,7-diamino-2-aryl-pteridinacarboxamida.

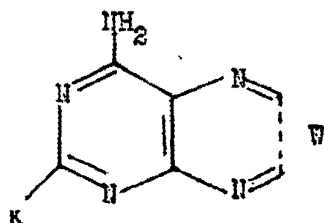
289536



59

6.- Un procedimiento para preparar una composición terapéutica caracterizado por mezclar un líquido aceptable farmacéuticamente o un vehículo sólido con un compuesto de pteridina que tiene la fórmula

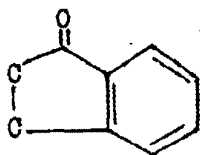
5



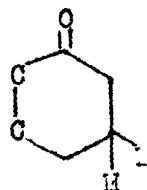
10

en donde K es amino; alcoholo; alcoholitio; halocoolo; fenilo; fenilo simple o doblemente sustituido p. alcoholo, halocoolo, alcoxi e halógeno; e morfolino, y W es

15



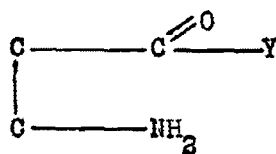
o



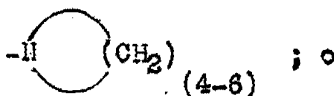
20

en donde M es hidrógeno o un alcoholo inferior, o

25



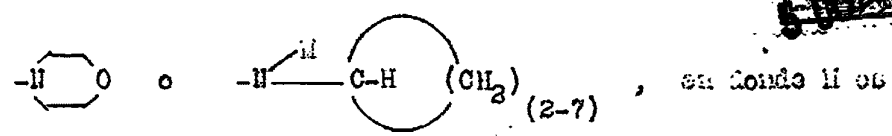
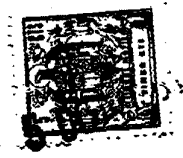
en donde Y es



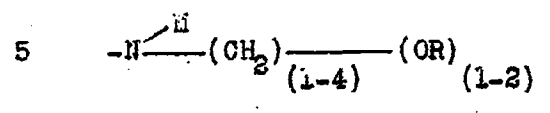
-N(C1CCCC1)P en donde P es alcoholo o hidroxialcoholo; o

30

289536



hidrógeno o alcoholilo; o



en donde M es como anteriormente y R es alcoholilo; o

10     $\text{--N}^{\text{M}}\text{--AZ}$     en donde M es como anteriormente; AZ tomados conjuntamente es hidrógeno; A solo es un grupo alcoholileno de cadena recta o ramificada; Z solo es dialcoholilamino, morfolinilo, pirrolidinilo, piperacínilo o piperidinilo.

7.- Procedimiento para preparar un compuesto de pteridina.

15    Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

5 OCT. 1933

P.A.  
 Alberto de Ezkaba  
*[Handwritten signature]*

289530