



306157

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

a favor de

MERCK & CO., Inc. - de nacionalidad norteamericana - do
miciliada en 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY (New Jersey
E.U.)

por :

" Procedimiento para la obtención de piracinoilamidinas "

-----:oOo:-----

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere a la obtención de - -
N-(3-aminopiracinoil)-benzamidinas, y particularmente de
las que tienen otros sustitutos en diversas posiciones -



de la molécula.

306157

Los compuestos obtenidos según el invento pueden representarse por la fórmula general de estructura indicada por Fórmula 1 en las adjuntas hojas de fórmulas, así como sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. En esta fórmula,

R es hidrógeno, halógeno, levialquilo, cicloalquilo -- con anillos de tres a seis miembros, fenilo simple o sustituido (mejor con levialquilo, halo o levialcoxilo), fenil-levialquilo, levialquiltio, fenil-levialquiltio, levialquilsulfonilo o fenil-levialquilsulfonilo;

R¹ representa hidrógeno, levialquilo o fenilo;

R² designa hidrógeno o acilo de fórmula R''-C(=O)-, donde R'' es hidrógeno, levialquilo o fenilo; y

R³ denota fenilo simple o sustituido, con sustituto halo, levialquilo o levialcoxilo.

Las designaciones halógeno y halo, en esta descripción y en las reivindicaciones, comprenden bromo, cloro, yodo y fluor, y también sustitutos halogenoides, como radicales trihalometilo, por ejemplo, trifluorometilo y análogos.

Los citados compuestos son útiles porque poseen propiedades diuréticas y natriuréticas. Difieren de la mayoría de los agentes diuréticos eficaces conocidos, sin embargo, porque aumentan selectivamente la excreción de iones de sodio sin incrementar la excreción de los de potasio. La pérdida de estos últimos, ocasionada por los diuréticos conocidos, provoca a menudo una seria debilidad muscular. Los compuestos obtenidos según este invento no se produce esencialmente esta disminución de potasio, por lo



que ofrecen una indudable ventaja como diuréticos. En tal concepto, se pueden emplear para el tratamiento de edemas hipertensión y otras enfermedades que notoriamente responden a ellos.

5 Se ha comprobado también, como peculiaridad de este invento, que cuando se administran los nuevos compuestos en unión de otros diúreticos que aumentan la eliminación de iones de potasio con los de sodio, reducen la de los primeros, y superan así esa propiedad perjudicial de
10 tales diuréticos. Por tanto, los compuestos según este invento, en combinación con otros de distintas clases, son útiles para evitar la eliminación de iones de potasio, que los segundos favorecerían. Además, los compuestos según este invento son por sí mismos agentes diuréticos y/o saluréticos.
15

En algunos casos, puede ser conveniente emplear una sal de estos compuestos, con un ácido farmacéuticamente aceptable, y estas sales han de considerarse incluidas en el invento y en el alcance de las reivindicaciones.

20 Los productos según este invento se pueden administrar a personas y animales en forma de píldoras, tabletas, cápsulas, elixires, preparaciones inyectables y similares, y pueden comprender el único ingrediente activo esencial de la formulación farmacéutica o, como queda dicho, combinarse en ésta con otros diuréticos o sustancias
25 activas distintas.

Estos compuestos se administran ventajosamente a dosis de 5 a 1000 g diarios, o algo menores o mayores, a discreción del facultativo, con preferencia en fracciones, una a cuatro veces al día.
30

Estos compuestos se preparan por un método --

306157



que puede ilustrarse por las Formulas 2 de las hojas de fórmulas.

5 La reacción de un ácido 3-aminopiracinoico (I) con un anhídrido orgánico produce la correspondiente 2-sustitudo-4-H-piracino (2,3-d) (1,3) oxacin-4-ona (II). El anhídrido está representado por la fórmula general (R"CO) 20, donde R" es, como ya se ha definido. La reacción se desarrolla con preferencia a temperaturas de unos 70° a 130°C, y mejor a la de reflujo de la mezcla. Generalmente 10 dura una a cuatro horas, y el producto cristaliza en la mezcla reaccionante y se puede recuperar por filtración. Ejemplos de anhídridos utilizables son el acético, el propiónico, el butírico y el benzoico.

15 Se obtienen compuestos del tipo II, donde R" representa hidrógeno, empleando una mezcla de ácido fórmico y anhídrido acético.

20 La reacción de la 2-sustitudo-4-H-piracino (2,3-d) (1,3) oxacin-4-ona (II) con una amidina produce la correspondiente N-(3-acilaminopiracinoil)-benzamidina (LII) La fórmula de la amidina es $R^3-\overset{\text{NH}}{\text{C}}-\text{NH}_2$, donde R³ tiene el significado antedicho. Ejemplos típicos de amidinas adecuadas son benzamidina, p-clorobenzamidina, 3,4-diclorobenzamidina, p-bromobenzamidina, p-metilbenzamidina, p-metoxibenzamidina, y p-etoxibenzamidina.

25 La reacción se lleva a cabo en medio acuoso, del cual son ejemplos mezclas de agua y dioxano o de agua y un alcohol, como etanol. La temperatura de reacción se mantiene con preferencia baja o moderada, y suele ser óptima entre unos 10° y 40°C. La reacción termina generalmente en menos de 30 minutos, y el producto precipita de 30 la mezcla de reacción; puede purificarse más por recrista

306157

12



lización, por ejemplo, en una mezcla de alcohol isopropílico y dimetilformamida.

5 La N-(3-acilaminopiracinoil)-benzamidina (III) se hidroliza fácilmente a la N-(3-aminopiracinoil)-benzamidina (IV). Esta conversión ocurre en presencia de ácidos inorgánicos diluidos, tales como clorhídrico, sulfúrico, bromhídrico y similares, y la reacción se desarrolla bien a temperatura ambiente, mejor del orden de unos 20° a 40°C. La reacción termina en una a cuatro horas. El producto se recupera filtrando la mezcla reaccionante y alcalinizando el filtrado, por ejemplo, mediante adición de un hidróxido de metal alcalino, que hace precipitar el producto.

10

Las sales ácidas de los compuestos según este invento se pueden preparar por cualquier método adecuado, como el de suspender los compuestos de N-(3-aminopiracinoil)-benzamidina en agua y añadir el ácido deseado, mientras se temple un poco para disolver. La sal ácida de adición cristaliza a menudo al enfriar la mezcla reaccionante a unos 5°C, y se puede separar por filtración. Son particularmente útiles como sales los halohidratos, como clorhidrato y bromhidrato, el sulfato, el fosfato, y otras de ácido inorgánico, así como de ácido orgánico, tales como acetatos, maleatos, tartratos y análogos. Estas sales se consideran como equivalentes de las bases libres para los fines del invento.

15

20

25

Los ácidos 3-aminopiracinoicos intermedios (I) son originales en la mayoría de los casos. Se preparan por uno o más de varios métodos diferentes, que se bosquejan a continuación.

30

Los ácidos 3-aminopiracinoicos que llevan un

306157



6-halosustituto se preparan por halogenación de 3-aminopiracinoato de metilo, seguida de hidrólisis del 6-haloéster al ácido 3-amino-6-halopiracinoico. La cloración o bromación se efectua ventajosamente en presencia de agua y un ácido inorgánico, como el clorhídrico o el bromhídrico, u orgánico, como el acético. Si se introduce simultaneamente un átomo de halógeno en el grupo 3-amino, puede retirarse facilmente por la acción recíproca del producto con un bisulfito, como el de un metal alcalino. El 6-yododerivado se prepara tratando 3-aminopiracinoato de metilo con yodo y acetato mercurico.

Los ácidos 3-aminopiracinoicos que llevan grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo o trifluorometilo en las posiciones 5 y/o 6, se pueden preparar por uno u otro de los dos métodos ilustrados en las formulas 3 y en las formulas 4.

Los ácidos 3-aminopiracinoicos que llevan un sustituto alquiltio, aralquiltio, alquilsulfonilo o aralquilsulfonilo en la posición 6 se preparan por el método representado por las Formulas 5, que emplea como material de partida 3-amino-6-cloropiracinoato de metilo. R⁴, en estas fórmulas de estructura, se ha elegido entre los grupos levialquilo y aril-levialquilo.

Siguen algunos ejemplos de ácidos 3-aminopiracinoicos que se preparan por los precitados métodos y pueden utilizarse como materiales de partida para preparar los estados compuestos según este invento: ácidos 3-amino-6-cloropiracinoico, 3-amino-6-bromopiracinoico, 3-amino-6-yodopiracinoico, 3-amino-6(ó 5)-trifluorometilpiracinoico, 3-amino-5-metilpiracinoico, 3-amino-5-fenilpiracinoico, 3-amino-6-metilpiracinoico, 3-amino-6-fenilpiracinoico, 3-amino-6-(p-clorofenil)-piracinoico, 3-amino-6-bencilpiraci-

306157

02



noico, 3-amino-6-ciclohexilpiracinoico, 3-amino-6-ciclopropilpiracinoico, 3-amino-6-(metiltio)-piracinoico, 3-amino-6-(benciltio)-piracinoico, y 3-amino-6-metilsulfonilpiracinoico.

5 Los siguientes ejemplos ilustran el método por el cual pueden prepararse los citados productos, y no debe entenderse que lo limitan a las condiciones particulares de técnica ni a los compuestos particularmente preparados así.

10 EJEMPLO 1º. N-(3-Acetamido-6-cloropiracinoil)-benzamidina.

Fase A. Preparación de 3-amino-6-cloropiracinoato de metilo.

15 Un matraz de tres bocas y 5 litros de capacidad, provisto de agitador mecánico, termómetro y tubo de admisión de gas, se carga con una mezcla templada (a unos 38°C) de agua (3180 ml) y ácido acético glacial (9750 ml), y se añade luego 3-aminopiracinoato de metilo (90 g, 0,588 mol). Se pone en marcha el agitador, y se calienta la mezcla a 41°C, con lo que se disuelve casi todo el éster. La solución se enfría después a poco menos de 40°C en un baño de hielo. Se agita vigorosamente, mientras se introduce cloro (unos 140 g) en la solución durante 25 minutos. Comienza a formarse a los cinco minutos un precipitado, que se hace voluminoso al término de la reacción. La temperatura desciende a 20-25°C en el transcurso de la misma. El precipitado casi blanco, que es 3-cloroamino-6-cloropiracinoato de metilo, se retira por filtración, y se lava con una pequeña cantidad de agua de hielo. Un poco de este material, recristalizado en ácido acético templado, funde a 142°C (desc.).

20

25

30

Análisis para $C_6H_5Cl_2N_3O_2$:



Calculado: C, 32,46; H, 2,27; N, 18,93; Cl (total), 31,94
Cl (activo), 15,97
Hallado : C, 32,82; H, 2,34; N, 18,90; Cl (total), 32,09
Cl (activo), 16,06

5 El 3-cloroamino-6-cloropiracinoato de metilo hú-
medo, y una solución de bisulfito sódico (150 g) en agua -
(900 ml), se ponen en una copa de 4 litros, y se agitan me-
cánicamente por espacio de media hora. La temperatura de -
la mezcla se mantiene a 25°C añadiendo hielo. El 3-amino-6-
-cloropiracinoato de metilo, amarillo claro, se separa por
filtración, se suspende en 150 ml de agua de hielo, y se -
10 filtra. Este proceso de repite dos veces con porciones de
150 ml de agua de hielo, y una vez con 50 ml de alcohol --
isopropílico frío. Después de secar al aire, se obtienen -
60 g (55%) de 3-amino-6-cloropiracinoato de metilo, p.fus.
159-161°C.

15

Análisis para $C_6H_6ClN_3O_2$:

Calculado: C, 38,42; H, 3,22; N, 22,40; Cl, 18,90
Hallado : C, 38,81; H, 3,54; N, 22,83; Cl, 18,39

Fase B. Preparación de ácido 3-amino-6-cloropira-
cinoico.

20

Se añade 3-amino-6-cloropiracinoato de metilo, de
la fase A (150 g, 0,8 mol), a una solución 2,5n de hidróxi-
do sódico (800 ml); la mezcla se agita y se calienta hora
y media en baño de vapor. La suspensión de la sal sódica -
del ácido piracinoico resultante se enfría, y se recoge en
un filtro. Luego se disuelve en 2400 ml de agua hirviendo,
25 y la solución se filtra y se acidifica con ácido clorhídri-
co concentrado. La mezcla se enfría, y el producto precipi-
tado se recoge, se lava con agua, y se seva en una estufa
a 70°C, para obtener 127 g (92%) de ácido 3-amino-6-cloro-
30 piracinoico, p.fus. 172-174°C (desc.)



Después de recristalizar en etanol, el producto funde a --
178,5-179,5°C.

Análisis para $C_5H_4ClN_3O_2$:

Calculado: C, 34,60; H, 2,32; N, 23,66

5 Hallado : C, 34,92; H, 2,55; N, 24,21

Fase C. Preparación de 2-metil-6-cloro-4-H-piracina (2,3-d) (1,3) oxacin-4-ona.

Una mezcla de ácido 3-amino-6-cloropiracinoico -
(127 g, 0,73 mol) y anhídrido acético (550 ml) se agita y
10 se calienta una hora en baño de vapor. La solución resul--
tante se pasma, y el producto que cristaliza se recoge en
un embudo, se tritura con acetato de etilo (200 ml), se re-
coge de nuevo, y se seca hasta peso constante en un seca--
dor de vacío. Se obtienen 97 g (67%) de producto, p.fus. -
15 155-158°C (desc.). La recristalización en acetato de etilo
da material que funde a 158-160°C (desc.).

Análisis para $C_7H_4ClN_3O_2$:

Calculado: C, 42,55; H, 2,04; N, 21,27. .

Hallado : C, 42,59; H, 2,14; N, 21,19.

20 Fase D. Preparación de N-(3-acetamido-6-cloropiracinoil)-benzamidina.

Se añade clorhidrato de benzamidina (2,8 g, - -
0,018 mol) a una solución de hidróxido sódico (0,6 g, 0,015
mol) en agua (15 ml). Luego se agrega 6-cloro-2-metil-4- -
25 H-piracina (2,3-d) (1,3) oxacin-4-ona (2,0 g. 0,01 mol, y -
se agita vigorosamente la mezcla durante veinte minutos. El
producto sólido se recoge y se recristaliza en una mezcla
de alcohol isopropílico y dimetilformamida, para obtener -
1,1 g de N-(3-acetamido-6-cloropiracinoil)-benzamidina, p.
30 fus. 196,5-197,5°C (desc.)

Análisis para $Cl_4H_{12}ClN_5O_2$:

306157



Calculado: C, 52,92; H, 3,81; N, 22,05.

Hallado : C, 53,05; H, 3,92; N, 21,89.

EJEMPLO 2º. N-(3-Benzamido-6-cloropiracinoil)-benzamidina.

5 Siguiendo la técnica del ejemplo 1º, pero reem--
plazando en la fase C el anhídrido acético por anhídrido -
benzoico, con una temperatura de 130°C durante tres horas,
se obtiene 2-fenil-6-cloro-4-H-piracin(2,3-d) (1,3) oxacin
-4-ona. Este compuesto se convierte en N-(3-benzamido-6- -
cloropiracinoil)-benzamidina por el procedimiento de la fa
10 se D.

EJEMPLO 3º. N-(3-amino-6-cloropiracinoil)-benzamidina.

Se disuelve N-(3-acetamido-6-cloropiracinoil)- -
benzamidina del ejemplo 1º (2,0 g, 0,0063 mol) en ácido --
clorhídrico al 5% (20 ml), y se deja reposar 3½ horas la -
15 solución a temperatura ambiente. Se filtra y alcaliniza --
con solución de hidróxido sódico, para precipitar el pro--
ducto, que se recristaliza en una mezcla de alcohol isopro
pílico y dimetilformamida, y da 0,4 g de N-(3-amino-6-clo
ropiracinoil)-benzamidina, p.fus. 179,5-180,5°C.

20 Análisis para $C_{12}H_{10}ClN_5O$:

Calculado: C, 52,27; H, 3,66; N, 25,40.

Hallado : C, 52,21; H, 3,80; N, 25,19.

EJEMPLO 4º. N-(3-Amino-6-cloropiracinoil)-p-cloro-benzami-
dina.

25 Por el procedimiento del ejemplo 1º, utilizando
clorhidrato de p-clorobenzamidina en la fase D en vez de
clorhidrato de benzamidina, se produce N-(3-acetamido-6-
cloropiracinoil)-p-clorobenzamidina, la cual, por trata--
miento con una solución al 2% de ácido clorhídrico, y des
30 pués con hidróxido sódico, como en el ejemplo 3º, da N-(3
-amino-6-cloropiracinoil)-p-clorobenzamidina.

306157

72 1/2



EJEMPLO 5º. N-(3-Amino-6-metilpiracinoil)-benzamidina.

5 Siguiendo la técnica del ejemplo 1º, pero con ácido 3-amino-6-metilpiracinoico, se produce N-(3-acetamido-6-metilpiracinoil)-benzamidina. Este compuesto se convierte en N-(3-amino-6-metilpiracinoil)-benzamidina por el procedimiento del ejemplo 3º.

EJEMPLO 6º. N-(3-Amino-6-fenilpiracinoil)-benzamidina.

10 Por el procedimiento del ejemplo 1º, utilizando ácido 3-amino-6-fenilpiracinoico en vez del ácido 3-amino-6-cloropiracinoico, se produce N-(3-acetamido-6-fenilpiracinoil)-benzamidina, la cual, tratada con una solución de ácido clorhídrico al 2%, y luego con hidróxido sódico, como en el ejemplo 3º, da N-(3-amino-6-fenilpiracinoil)-benzamidina.

15 EJEMPLO 7º. N-(3-Amino-5-metilpiracinoil)-benzamidina.

20 Por el procedimiento del ejemplo 1º, utilizando ácido 3-amino-5-metilpiracinoico en vez del ácido 3-amino-6-cloropiracinoico, se produce N-(3-acetamido-5-metilpiracinoil)-benzamidina, que, tratada como en el ejemplo 3º, da N-(3-amino-5-metilpiracinoil)-benzamidina.

25 Los nuevos compuestos originales obtenidos según este invento se pueden disponer en las formas usuales de aplicación peroral o parentérica para uso terapéutico en estados resultantes de la eliminación anormal de electrolitos de un organismo animal. Se apreciará que la dosis de cada unidad puede variar dentro de un amplio margen, según la potencia relativa del compuesto elegido, de la edad y el peso del paciente considerado, y de la dolencia respectiva. Por ello es posible preparar tabletas, píldoras, cápsulas y similares que contengan, por ejemplo, de 5 a 1000
30 mg, más o menos, de ingrediente activo para el ajuste sin-

306157



tomático de las dosis prescritas a cada paciente, Como cada uno de los compuestos se puede incluir en una forma farmacéutica similar a las descritas en los ejemplos que siguen, o en otras apropiadas para administración peroral o parentérica, susceptibles de preparación por métodos bien conocidos, sólo se exponen unos pocos para ilustrar la de algunas formas representativas de aplicación.

EJEMPLO 8a. Comprimidos con 50 mg de ingrediente activo.

		<u>Cada uno</u>
10	N-(3-Amino-6-cloropiracinoil)-benzamidina	50 mg
	Fosfato dicálcico	200 mg
	Etilcelulosa (solución al 5% en etanol)	<u>5 mg</u>
	Granulado sin mezclar	255 mg

Aditivos

15	Almidón de maíz	14 mg
	Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
		270 mg

Instrucciones: Se mezclan la N-(3-amino-6-cloropiracinoil)-benzamidina y el fosfato cálcico, y se reducen a polvo nº 60. Se granulan con Ethocel en alcohol, y se pasa el granulado húmedo por una criba nº 10. Se seca el granulado durante 12-18 horas a 46°C y se tritura en seco hasta 20 mallas. Se incorporan los aditivos, y se comprimen - tabletas de 270 mg cada una.

25 EJEMPLO 9a. Cápsula cargada en seco con 50 mg de ingrediente activo.

		<u>Por cápsula</u>
30	N-(3-amino-6-metilpiracinoil)-benzamidina	50 mg
	Lactosa	273 mg
	Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
		325 mg.

Se mezclan la N-(3-amino-6-metilpiracinoil)-benzamidina, la lactosa y el estearato de magnesio, y se re-



ducen a un polvo nº 60; luego se cargan 325 mg en cada cápsula nº 2.

5 Las anteriores fórmulas se pueden emplear para la preparación de comprimidos o cápsulas de otros compuestos nuevos de este invento aquí descritos.

Tambien se ha proyectado combinar compuestos de este invento en dosis unitarias con otros diuréticos conocidos, como clorhidrotiacida, 1,1-dióxido de 4'-metil-6-clorospiro-(2H-1, 2,4-benzotiadiazin-3(4H)-1'-ciclohexan)-7-sulfonamida, triclorometiacida, ciclopentiacida, acetazolamida, diclorofenamida, clorotalidona, cloromerodrina, cloroacinil o espironolactona. He aquí un ejemplo de tal combinación;

EJEMPLO 10º. Dosis combinada en cápsula cargada en seco.

	<u>Por cápsula</u>
N-(3-Amino-6-cloropiracinoil)-benzamidina	50 mg
Clorhidrotiacida	50 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Lactosa	223 mg
	<hr/>
20 Polvos mixtos	325 mg

Se mezclan todos estos ingredientes, se reducen a polvo nº 60, y se cargan 325 mg en cada cápsula nº 2.

25 Tambien se ha ideado combinar dichos compuestos con hipotensores, esteroides u otros agentes terapéuticos que convengan, en formas farmacéuticas apropiadas.

Aunque los anteriores ejemplos describen la preparación de ciertos compuestos, ejemplos de los nuevos productos obtenidos según este invento, y de algunas formas específicas para administrarlos, debe entenderse que 30 el invento no se limita a los compuestos descritos en los ejemplos, a las condiciones específicas de reacción reseñadas para prepararlos, ni a los ingredientes incluidos en las formulaciones mencionadas, sino que abarca tambien



sus variaciones y modificaciones, dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen.

- - - - -

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente

5

1) Procedimiento para la obtención de piracinoilamidinas, y más concretamente de una N-(3-acilaminopiracinoil)-benzamidina, el cual comprende la reacción de una benzamidina con una 4-H-piracin(2,3-d)(1,3)oxacin-4-ona.

10

2) Procedimiento para la obtención de piracinoilamidinas, y más concretamente de una N-(3-acilaminopiracinoil)-benzamidina, el cual comprende la reacción de una benzamidina de fórmula $R^3-\overset{\text{NH}}{\text{C}}-\text{NH}_2$, donde R^3 es un radical fenilo, con una 2-R"-6-R-7-R¹-4-H-piracin(2,3-d)(1,3)oxacin-4-ona, donde R" se escoge del grupo constituido por hidrógeno, levialquilo y fenilo; R se toma del grupo compuesto por hidrógeno, halógeno, levialquilo y un grupo fenilo, y R¹ se elige entre hidrógeno y levialquilo.

15

20

3) Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente acuoso, entre unos 10° y 40°C.

25

4) Procedimiento para la obtención de piracinoilamidinas, y más concretamente de una N-(3-acetamido-6-cloropiracinoil)-benzamidina, el cual comprende la reacción de benzamidina con 2-metil-6-cloro-4-R-piracin(2,3-d)(1,3)oxacin-4-ona en un medio acuoso, a unos 10° a 40°C.

5) Procedimiento para la obtención de piracinoilamidinas, y más concretamente de una N-(3-aminopiracinoil)-benzamidina, el cual comprende el tratamiento de una N-(3-acilaminopiracinoil)-benzamidina con un ácido inorgánico di



306157

diluido, para producir la correspondiente N-(3-aminopiracinoil)-benzamidina.

6) Procedimiento para la obtención de piracinoilamidas, y más concretamente de una N-(3-amino-6-cloropiracinoil)-benzamidina, el cual comprende la reacción de benzamidina con 2-metil-6-cloro-4-H-piracina(2,3-d)(1,3)exacina-4-ona en un medio acuoso, entre unos 10º y 40º C, y el tratamiento del producto resultante con un ácido inorgánico diluido.

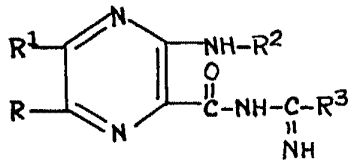
7) Procedimiento para la obtención de piracinoilamidas.

Esta memoria consta de quince páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA, 25 NOV. 1964

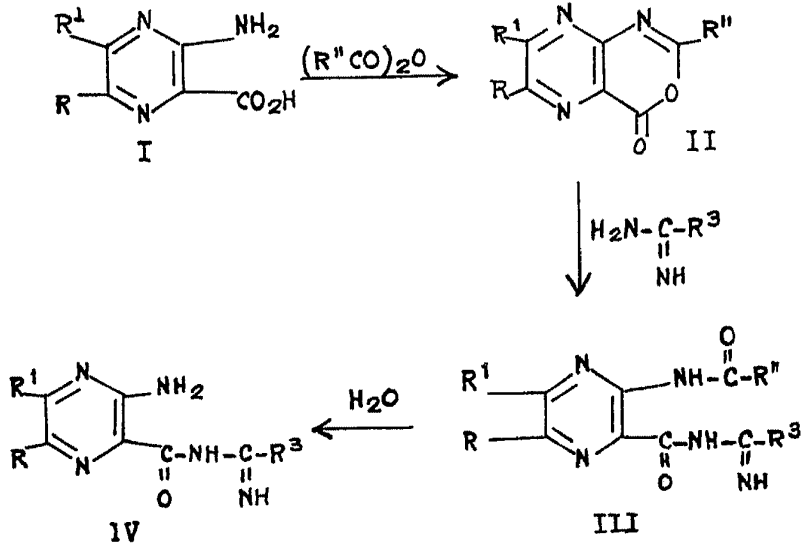
P. A.





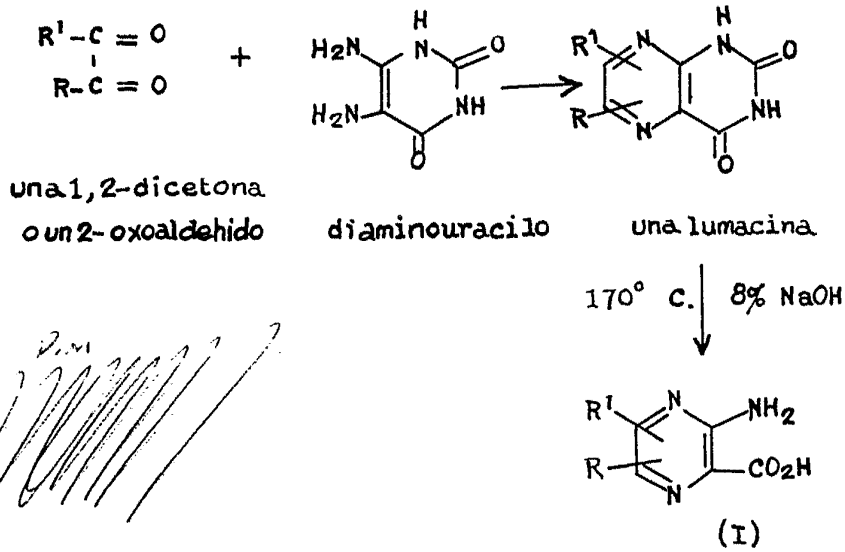
FORMULA 1

FORMULAS 2



FORMULAS 3

Metodo I: Con una Lumacina.



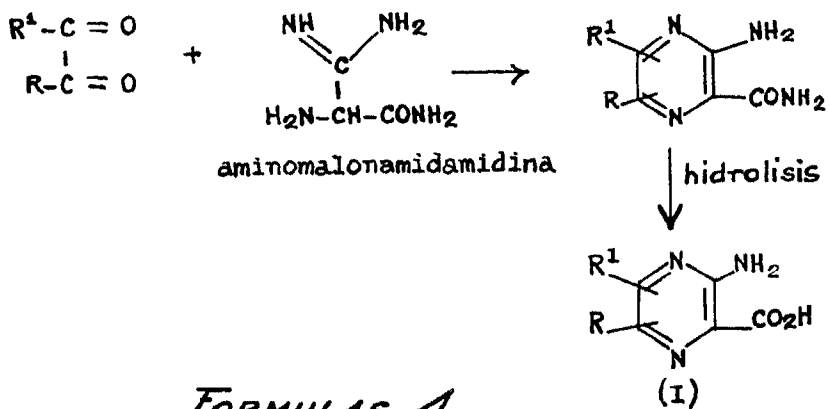
Handwritten scribbles and initials, possibly "D.M."

306157

8943

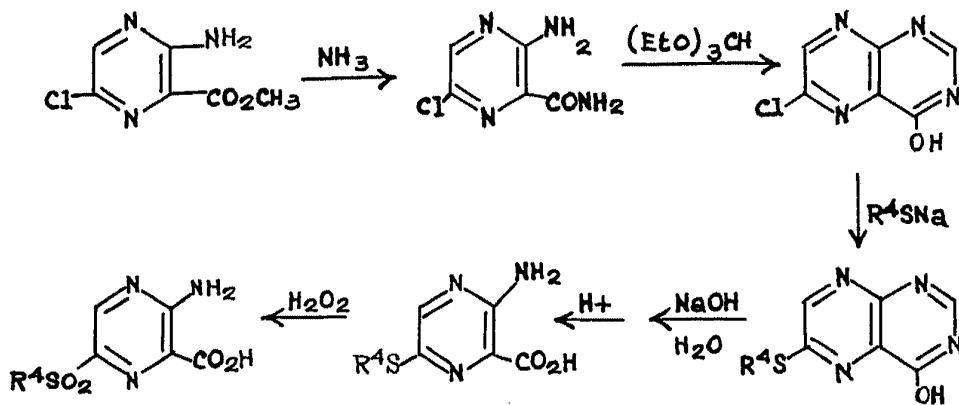


Metodo II: Con Aminomalonamidamina.



FORMULAS 4

FORMULAS 5



G.P.