

26474

32322

29 SE



PATENTE DE INVENCION
=====

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - con domicilio en 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey (EE.UU.),

por:

"Procedimiento para preparar compuestos de pteridina".

====:oOo:=====

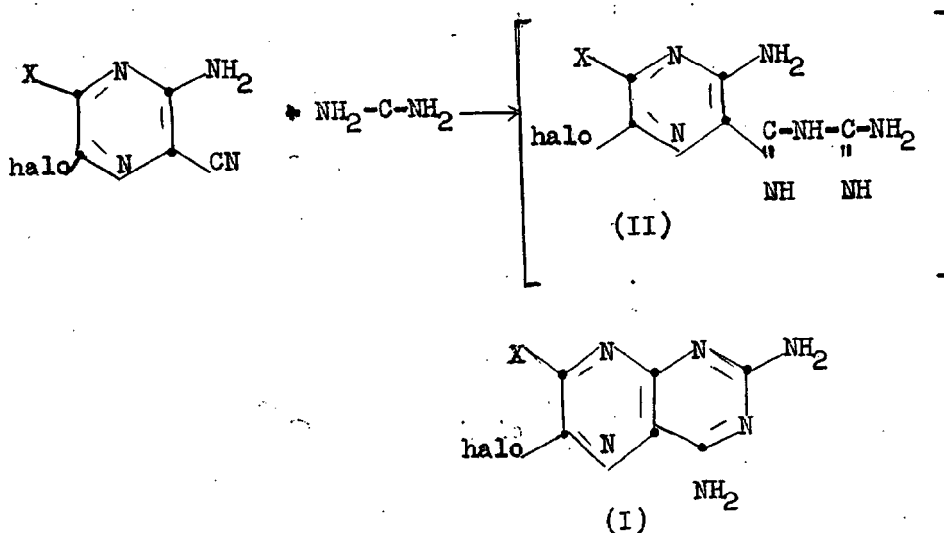
Memoria descriptiva



La presente invención se relaciona con un nuevo método para preparar compuestos de 2,4-diaminopteridina que tienen un sustituyente halo fijado a la posición 6 y que están ya sea no sustituido o tienen un sustituyente del tipo que se describirá más adelante fijado a la posición 7. Los productos producidos mediante el nuevo método de la presente invención son nuevos ellos mismos y constituyen otra particularidad de la presente invención.

En el pasado era imposible producir compuestos de 2,4-diaminopteridina que tienen un sustituyente 6-halo.

De acuerdo con la presente invención se ha comprobado que estos nuevos y útiles compuestos de 2,4-diaminopteridina (I) 6-halo sustituidos pueden ser obtenidos mediante un nuevo procedimiento que involucra la reacción de un 3-amino-5-X-6-halopirazinonitrilo (III) con guanidina. Durante la reacción se forma el producto acíclico (II), (3-amino-5-X-6-halopirazinimidoil) guanidina, aunque por lo general no se aísla estos intermediarios sino que más bien se los genera y cicliza in situ a la 2,4-diamino-5-X-6-halopteridina (I).



Se genera la guanidina tratando una sal de guanidina, tal como clohidrato de guanidina; con una sal de metal alcalino de un alcohol inferior tal como etóxido de sodio, 2-propóxido de sodio o ter-butóxido de potasio, ventajosamente en una solución del correspondiente alcohol.

30

264174

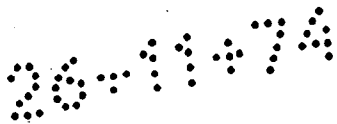
- 3 - 332322 SET. 19



5 A esta solución se puede agregar el 3-amino-5-X-6-halopirazinonitrilo o se puede separar el solvente primeramente mediante destilación y llegar a cabo la reacción sin un solvente o se puede agregar al mismo tiempo un solvente diferente, se puede llevar al cabo la reacción a la temperatura ambiente o a una temperatura más elevada, tal como la temperatura de reflujo del solvente, lo cual facilita la cáclización del intermediario acíclico (II) a la pteridina (I) deseada. Cuando se lleva a cabo la reacción de un 3-amino-5-cloro(o bromo)-6-halopirazinonitrilo con una solución de guanidina en un alcanol primario o 10 secundario infeñior se reemplaza el 5-cloro-(o bromo) por alcoxilo y se aísla la correspondiente 2,4-diamino-6-halo-7-alcoxipteridina. Sin embargo, cuando se utiliza un ter-alcanol inferior el grupo 5-cloro-(o bromo) queda inaceptado y se obtiene la 2,4-diamino-6-halo-7clo-ro(o bromo) pteridina.

15 Aunque por lo general se emplea un alcohol como solvente para los reactivos pirazinonitrilo y guanidina, se puede utilizar otros solventes en lugar del mismo, tal como tetrahidrofurano, dime-tilformamida u otros solventes altamente polares.

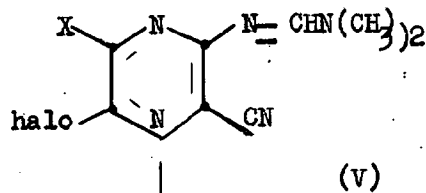
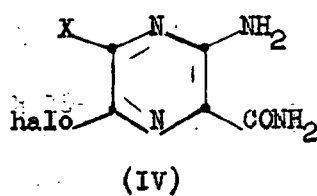
20 Los productos preferidos producidos mediante el nuevo proce-dimiento de la presente invención son 2,4-diamino-6-halo-7-X-pteridina en que el halo en la posición 6 es cloro, bromo o iodo y se elige X entre hidrógeno, cloro, bromo, alifático inferior, arilo alifático inferior mononuclear, alifaticoxilo inferior, arilo alifaticoxilo in-ferior mononuclear, alifaticotio inferior, arilo alifaticotio inferior 25 nuclear, arilo mononuclear (especialmente fenilo, fenilo alquilo-subs-tituido o fenilo halo substituido), o amino que tiene la estructura- NRR^1 en que R y R¹ son iguales o diferentes y se elige cada una sepa-radamente entre hidrógeno, arilo mononuclear (especialmente fenilo, 30 fenilo alquilo substituido o fenilo halo substituido), alquilo inferior cicloalifático inferior, alquilo inferior substituido (en quel el



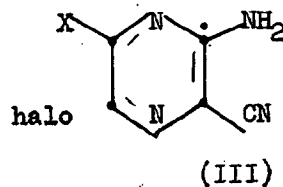
grupo o grupos substituyentes son halo, hidroxilo, alcoxilo, cicloal-
 quilo inferior, arilo mononuclear o arilo mononuclear substituido es-
 pecialmente fenilo, halofenilo, alquilo inferior fenilo, amino, mono-
 o dialquilamino, o heterociclico [es especialmente hererociclico mono-
 nuclear tal como furilo, piridilo y lo similar] o $-NRR^1$ puede tener
 la estructura $-N \left(CH_2 \right)_n$ en que n es un entero de 4 a 6.

Se ha comprobado que se puede preparar los intermediarios
 3-amino-5-X-6-halopirazinonitrilos (III) mediante las raaciones que
 se ilustra gráficamente a continuación:

10



15



La 3-amino-5-X-6-halopirazinamida (IV) por tratamiento ya
 sea con cloruro de fosforilo o cloruro de tionilo en presencia de di-
 metilformamida, forma ventajosamente por calentamiento la correspondiente
 N, N-dimetil-N'-(3-ciano-5-halo-6-X-2-pirazinil) formamidina (V), a la
 cual se puede hidrolizar en presencia de un ácido mineral u orgánico
 fuerte (por ejemplo ácidos clorhídrico, sulfúrico, metansulfónico y
 o similar) para producir el 3-amino-5-X-6-halopirazinonitrilo (III)
 deseado.

25

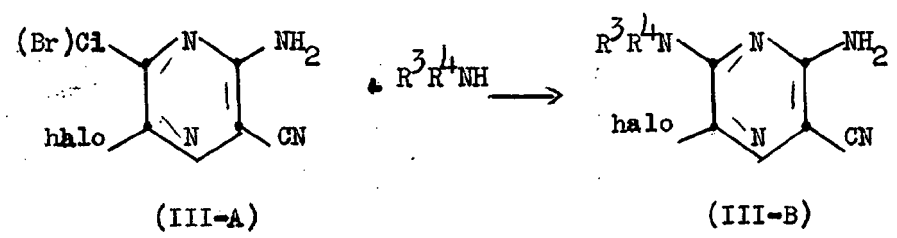
Se comprenderá que si X es amino en la amida de partida (IV),
 en el intermediario (V) X será N-CHN(CH₃)₂ pero en el producto (III)
 será amino puesto que la hidrólisis involucrará tanto los substituyen-
 tes 3 como 5.

30



Otra vía hacia los 3-amino-5-R³R⁴N-6-halopirazinonitrilos (III-B) involucra la reacción de uno de los compuesto de nitrilo, producidos mediante el método descrito más arriba, a saber un 3-amino-5-cloro(o bromo)-6-halopirazinonitrilo (III-A), con amoníaco, una amina primaria o una amina secundaria.

5



10

Se lleva ventajosamente a cabo la reacción en un solvente polar, tal como dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo, sulfolano y lo similar. Se puede llevar a cabo la reacción a la temperatura ambiente; sin embargo, resulta ventajoso llevar a cabo la reacción a temperaturas más elevadas tales como desde 50 hasta 120°C durante un periodo de 10 min a 6 h.

15

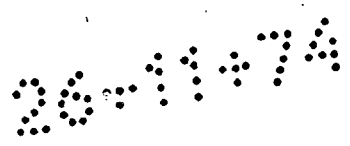
Este método tiene la ventaja de que los substituyentes R³R⁴ pueden ser no solamente iguales a los grupos R¹ y R² descritos más arriba sino que tambien pueden ser hidroxialquilo, polihidroxialquilo y amino.

20

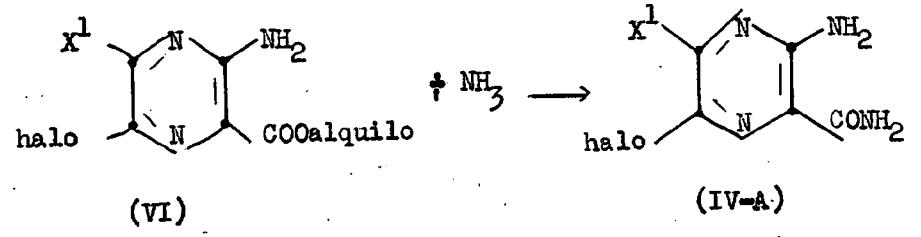
Se puede emplear otro procedimiento para preparar 3-amino-5-X-6-iodopirazinonitrilos (Compuesto III, donde halo es iodo). Este método involucra hidrogenólisis catalítica de 3-amino-5-X-6-cloro(o bromo)pirazinonitrilo utilizando un catalizador paladio sobre carbón en presencia de óxido de magnesio para formar el correspondiente 3-amino-5-X-pirazinonitrilo. Resulta ventajoso un solvente tal como un alcohol inferior. La iodación del 3-amino-5-X-pirazinonitrilo utilizando iodo y acetato mercurico, en un solvente tal como dioxano o tetrahidrofurano acuosos, de preferencia con calentamiento a 50-100°C durante un periodo de 5 a 30 min, produce el 3-amino-5-X-6-iodopirazinonitrilo deseado.

25

30



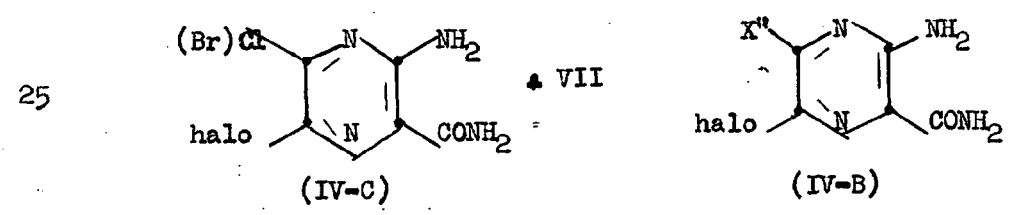
5 Se prepara ventajosamente los intermediarios 3-amino-5-X¹-6-halopirazinamida (IV-A) (donde X¹ representa cada uno de los grupos X descriptos más arriba excepto alcoxilo inferior y alquilo inferior mercapto) mediante la reacción del 3-amino-5-X¹-6-halopirazinoato de alquilo (VI) apropiado con amoniaco:



10 Se puede llevar a cabo la reacción utilizando amoniaco líquido a temperaturas desde levemente por debajo de la temperatura ambiente hasta levemente por encima de la misma. También, se puede disolver el éster en un solvente inerte y admitir gas amoniaco por debajo de la superficie de la solución. En el caso de los ésteres que tienen un sustituyente

15 5-cloro o bromo, las temperaturas y el uso de amoniaco líquido y un solvente no polar favorecen la formación de la amida (IV-A) deseado mientras que las temperaturas mas elevadas y los solventes polares favorecen la formación de 3,5-diamino-6-halopirazinamida.

20 Se puede preparar los intermediarios 3-amino-5-X^{''}-6-halopirazinamida (IV-B) (donde X^{''} representa alcoxilo inferior, alquilo inferior tio y R¹R²N-) mediante la reacción de una 3-amino-5-cloro (o bromo)-6-halopirazinamida (IV-C) con un reactivo (VII) apropiado.



30 Cuando el reactivo (VII) es un alcohol inferior (ROH) o alquilo inferior mercapto (RSH) y se utiliza una base, tal como trietilamina o piridina en un solvente tal como dimetilformanida o sulfóxido de dimetiló, el



producto es una 3-amino-5-alcoxilo inferior (o alquilo inferior bio)-
6-halopirazinamida. También se puede llevar a cabo la reacción utilizando
ROM o RSM donde M se deriva a partir de un metal alcalino. Cuando se
utiliza ROM se puede usar ROH como solvente. Cuando VII es R^1R^2NH en
un solvente tal como sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, el producto
5 to es una 3-amino-5- R^1R^2N -6-halopirazinamida. Por lo general resulta
ventajoso llevar a cabo estas reacciones por encima de la temperatura
ambiente, por ejemplo desde 50°C hasta la temperatura de reflujo del
solvente.

Los nuevos productos 2,4-diamino-6-halo-7-X-pteridina de la
10 presente invención poseen propiedades diuréticas y saluréticas y son
útiles en el tratamiento de edemas u otras condiciones asociadas con
una retención anormal de fluido y/o electrolitos especialmente iones
de sodio u cloruro. Puesto que los productos son eficaces por adminis-
tración oral o parenteral, se los puede administrar en cualesquiera
15 de las formas de dosis apropiadas usuales, por ejemplo mezclado con
lactosa y encapsulados, y administrados oralmente. Son de particular
importancia los compuestos de 2,4-diamino-6-halo-7(amino o amino
substituido) pteridina que poseen marcadas propiedades diuréticas.
Aunque la dosis varía de acuerdo con la edad y condición del paciente
20 y el producto particular que se utiliza, las dosis eficaces comprendidas
entre aproximadamente 50 y 1000 mg por día o más en general producen
el efecto deseado.

Los nuevos métodos para producir los nuevos productos de la
presente invención serán descriptos en mayor detalle en los siguientes
25 ejemplos a los cuales se debe considerar ilustrativos y no limitativos
de la presente invención.

EJEMPLO 1

2,4-diamino-6-cloropteridina

30 Etapa A: Preparación de 3-amino-6-cloropirazinamida



y el punto de fusión es 151-153 °C. la recristalización a partir de ciclohexano proporciona un material puro, cuyo punto de fusión es 151-153 °C.

Análisis calculado para $C_5H_3ClN_4$: C, 38,86; H, 1,96; N, 36,25;

5 Hallado: C, 39,33; H, 2,24; N, 36,73.

Etapa D: Preparación de 2,4-diamino-6-cloropteridina

Se disuelve sodio (920 mg, 0,04 g, átomos) en metanol (50 ml) se agrega clorhidrato de guanidina (4,0 g, 0,043 mol) y se somete a reflujo la mezcla bajo condiciones anhidras durante 15 min. Se enfrúa la mezcla, se la filtra y se agrega 3-amino-6-cloropirazinonitrilo (2,0 g, 0,013 mol) y se somete a reflujo de mezcla durante 15 min. Se separa por filtración el sólido de color amarillo, que se separa, y se lo seca. El rendimiento es 1,9 g (75%), el punto de fusión es 295 °C, (desc.). Se suspende el producto en agua (100ml) , se le disuelve mediante la adición de la cantidad mínima de ácido clorhídrico diluido y se le filtra. Al filtrado se le hace básico al papel de tornasol mediante la adición de hidróxido de amonio diluido. Se separa mediante filtración la 2,4-diamino-6-cloropteridina precipitada, se le lava con agua, luego con etanol y se le seca. El punto de fusión es 295 °C (desc.).

20 Análisis calculado para $C_6H_5ClN_6$: C, 36,66; H, 2,56; N, 42,75;

Hallado: C, 36,76; H, 2,65; N, 42,33.

EJEMPLO 2

2,4-diamino-6-bromopteridina

25 Etapa A: preparación de 3-amino-6-bromopirazinonitrilo

Se disuelve 3-aminopirazinonitrilo (11,1 g, 0,093 mol) en ácido acético (92 ml) mediante calentamiento hasta 60 °C y se agrega una solución de bromo (16 g, 0,2 g, átomos) el ácido acético (7 ml). Se agita la mezcla durante 15 min y luego se le enfria y vierte en agua enfriada con hielo (300 ml). Se separa por filtración el sólido



así separado, se lava con agua y se le seca proporcionandó 15,7 g (85%) de producto, cuyo punto de fusión es 170-174°C. Después de recristalización primeramente a partir de benceno y luego a partir de etanol, el 3-amino-6-bromopirazinonitrilo funde a 181-183°C.

5 Análisis calculado para C₅H₃BrN₄: C, 30,18; H, 1,52; N, 28,15; Hallado: C, 30,44; H, 1,69; N, 28,40.

Etapas B: Preparación de 2,4-diamino-6-bromopteridina

10 Se disuelve sodio (920 mg, 0,04 g átomo) en metanol (35 ml), se agrega clorhidrato de guanidina (4,0 g, 0,043 mol) y se somete a reflujo de mazola durante 30 min. Después de enfriar y filtrar, se trata el filtrado con 3-amino-6-bromopirazinonitrilo (2,0 g, 0,01 mol) y se somete a reflujo la mazola durante 30 min. Se enfría la mezcla de reacción, se la diluye con agua (75 ml) y se separa el sólido mediante filtración; el rendimiento es 1,2 g (50%), y el punto de fusión es > 300°C. Al sólido se le suspende en agua (75 ml) y se

15 agrega la mínima cantidad de ácido clorhídrico diluido para efectuar disolución. A la solución se la trata con carbón decolorante y se la filtra. Al filtrado se le hace levemente básico al papel de tornasol con hidróxido de sodio al 5% y se separa mediante filtración la 2,4-diamino-6-bromopteridina precipitada, se la lava con agua y se la seca, cuyo punto de fusión es > 300°C.

20 Análisis calculado para C₆H₅BrN₆: C, 29,82; H, 2,08; N, 34,77; Hallado: C, 30,29; H, 2,45; N, 34,58.

EJEMPLO 3

2,4-diamino-6-iodopteridina

Etapas A: Preparación de 3-amino-6-iodopirazinonitrilo

25 Reemplazando el 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo del Ejemplo 1, Etapa A, por una cantidad equimolecular de 3-amino-6-iodopirazinoato de metilo y siguiendo substancialmente el mismo procedimiento descrito en la Etapa A del Ejemplo 1, se obtiene 3-amino-6-iodo-

30



5 pirazinamida. Este producto, cuando se le trata con dimetilformamida y cloruro de fosforilo, utilizando cantidades equivalentes de reactivos y substancialmente el mismo procedimiento descrito en la Etapa B del Ejemplo 1 proporciona N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5-iodo-2-pirazinil) formamidina que, cuando se la hidroliza con ácido clorhídrico tal como se describió en la Etapa C del Ejemplo 1 proporciona 3-amino-6-iodo-pirazinonitrilo.

Etapa B: Preparación de 2,4-diamino-6-iodopteridina

10 Reemplazando el 3-amino-6-clorpirazinonitrilo utilizado en la Etapa B del Ejemplo 1 por una cantidad equivalente de 3-amino-6-iodopirazinonitrilo, y siguiendo substancialmente el mismo procedimiento descrito en la Etapa D del Ejemplo 1, se obtiene 2,4-diamino-6-iodopteridina.

EJEMPLO 4.

2,4-diamino-6,7-dicloropteridina

Etapa A: Preparación de 3-amino-5,6-dicloropirazinamida

15 Se carga una autoclave de acero inoxidable con 3-amino-5,6-dicloropirazinoato de metilo (11,1 g, 0,05 mol) y amoníaco líquido (110 ml) y se la mantiene a 25°C durante 24 h. Se expulsa el amoníaco de enjuaga el producto de la autoclave con metanol (4,0 g) a partir de dimetilformamida (40 ml) para obtener la 3-amino-5,6-dicloropirazinamida para que funde a 291,5-293,5 °C.

20 Análisis calculada para $C_5H_4Cl_2N_4O$: C, 29,07; H, 1,95; N, 27,06; Hallado: C, 29,58; H, 1,87; N, 27,36.

25 Etapa B: Preparación de N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5,6-dicloro-2-pirazinil) formamidina

30 Se agita una suspensión de 3-amino-5,6-dicloropirazinamida (22 g 0,106 mol) en dimetilformamida (220 ml) u se la trata con cloruro de fosforilo (22 ml). La temperatura aumenta espontáneamente hasta 65°C después de lo cual se la calienta hasta 80°C y luego se agita con calentamiento durante 10 min. Se enfría la solución y se la



vierte en agua (500 ml) para obtener 12,5 g (48%) de N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5,6-dicloro-2-pirazinil) formamidina, cuyo punto de fusión es 116-118°C. Después de recristalización a partir de metilciclohexano funde a 117-119°C.

5 Análisis calculado para $C_8H_7Cl_2N_5$: C, 39,35; H, 2,89; N, 28,70;
Hallado: C, 38,76; H, 3,05; N, 28,94.

Etapa C: Preparación de 3-amino-5,6-dicloropirazinonitrilo

10 Se agita una solución de N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5,6-dicloro-2-pirazinil) formamidina (2,5 g, 0,01 mol) en una solución de agua (100 ml) y ácido clorhídrico 6N (10 ml) y se la calienta sobre un baño de vapor durante 1 h. Se enfría la mezcla y se recupera por filtración de sólido de color amarillo claro; el rendimiento es 1,85 g (95%) y el punto de fusión es 213-215°C. Después de recristalización a partir de benceno el 3-amino-5,6-dicloropirazinonitrilo todavía funde a 213-215°C.

15 Análisis calculado para $C_5H_2Cl_2N_4$: C, 31,74; H, 1,06; N, 29,64;
Hallado: C, 31,83; H, 1,34; N, 29,41.

Etapa D: Preparación de 2,4-diamino-6,7-dicloropteridina

20 Se disuelve sodio (0,46 g, 0,02 g átomo) en ter-butanol (100 ml), se agrega clorhidrato de guanidina (1,91 g, 0,02 mol) y se somete a reflujo la mezcla durante 30 min y luego se la filtra. Se separa el terbutanol con respecto al filtrado y a la guanidina residual se la trata con 3-amino-5,6-dicloropirazinonitrilo (3,78 g, 0,02 mol). Se calienta la mezcla de reacción brevemente a 60°C para asegurar completa homogeneidad y luego se la agita a la temperatura ambiente durante 2h.

25 La adición de agua (100 ml) precipita el producto al cual se recupera por filtración, se le seca y se le purifica disolviéndolo en ácido clorhídrico acuoso diluido y precipitándolo con hidróxido de sodio acuoso diluido. El producto funde a $> 300^\circ\text{C}$.

30 Análisis calculado para $C_6H_4N_6Cl_2$: C, 31,19; H, 1,74;
Hallado: C, 31,53; H, 2,09.



EJEMPLO 5

2,4-diamino-6-bromo-7-cloropteridina

Etapas A: Preparación de 4-óxido de 3-amino-6-bromopirazinoato de metilo

5 Se somete a reflujo durante 1 h una solución de 3-amino-6-bromo-pirazinoato de metilo (4,6 g, 0,02 mol) , y luego se la enfría. Se recupera por filtración el sólido así separado y se le recristaliza a partir de etanol para obtener 5,0 g (98%) de 4-óxido de 3-amino-6-bromopirazinoato de metilo, cuyo punto de fusión es 200-202 °C.

Análisis calculado para $C_6H_6N_3O_3Br$; C, 29,05; H, 2,44; N, 16,94;

10 Hallado: C, 29,12; H, 2,27; N, 17,12.

Etapas B: Preparación de 3-amino-5-cloro-6-bromopirazinoato de metilo

15 Se disuelve 4-óxido de 3-amino-6-bromopirazinoato de metilo (2,0 g, 0,008 mol) en dimetilformamida (20 ml), se agrega cloruro de fosforilo (2,0 ml) y se agita vigorosamente la mezcla de reacción durante 30 min y luego se la vierte en agua (100ml). La solución clara deposita cristales rojizos después de reposar durante varias horas, a los cuales se recristaliza a partir de acetonitrilo para obtener 1,5 g (71%) de 3-amino-5-cloro-6-bromo pirazinoato de metilo, cuyo punto de fusión es 225-228 °C.

20 Análisis calculado para $C_6H_5N_3O_2BrCl$; C, 27,04; H, 1,89; N, 15,77;

Hallado: C, 27,38; H, 2,21; N, 15,93.

Etapas C: preparación de 3-amino-5-cloro-6-bromopirazinonitrilo

25 Reemplazando el 3-amino-5,6-dicloropirazinoato de metilo, empleado en la Etapa A del Ejemplo 4, con una cantidad equimolecular de 3-amino-5-cloro-6-bromopirazinoato de metilo y luego siguiendo los mismos procedimientos y utilizando cantidades equivalentes de los reactivos descritos en las Etapas A-C del Ejemplo 4, se produce sucesivamente 3-amino-5-cloro-6-bromopirazinamida, N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5-bromo-6-cloro-2-pirazinil) formamidina y 3-amino-5-cloro-6-bromopirazinonitrilo.

30



Etapa D: Preparación de 2,4-diamino-6-bromo-7-cloropteridina

Se prepara este producto siguiendo substancialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa D, excepto que se sustituye el 3-amino-5,6-dicloropirazinonitrilo por 3-amino-5,6-bromopirazinonitrilo.

EJEMPLO 6

2,4-diamino-6,7-dibromopteridina

Etapa A: Preparación de 3-amino-5,6-dibromopirazinoato de metilo

Reemplazando el cloruro de fosforilo como utilizado en la Etapa B del Ejemplo 5, por una cantidad igual de bromuro de fosforilo y siguiendo substancialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Etapa B, se obtiene 3-amino-5,6-dibromopirazinoato de metilo.

Etapa B: Preparación de 2,4-diamino-6,7-dibromopteridina

Reemplazando el 3-amino-5,6-dicloropirazinoato de metilo empleado en el Ejemplo 4, Etapa A, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5,6-dibromopirazinoato de metilo y luego utilizando los mismos procedimientos y usando cantidades equivalentes de reactivos y reactivos descritos en el Ejemplo 4, Etapa A, D, se produce sucesivamente 3-amino-5,6-dibromopirazinamida, N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5,6-dibromo-2-pirazinil) formamidina, 3-amino-5,6-dibromopirazinonitrilo y luego 2,4-diamino-6,7-dibromopteridina.

EJEMPLO 7

2,4-diamino-6-cloro-7-bromopteridina

Etapa A: Preparación de 4-óxido de 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo

Se agita a la temperatura ambiente una suspensión de 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo (3,8 g, 0,02 mol) y ácido m-cloroperbenzoico (3,4 g, 0,02 mol) en cloroformo (50 ml), hasta que se obtiene una solución (15 min). Se somete entonces a reflujo de mezcla durante 1 h. Se recupera por filtración el sólido que se separa por enfriamiento; el rendimiento es 3,0 g (75%). Después de cristalización a partir



29 SET 1968

de metanol, el producto funde a 200-202 °C.

Análisis calculado para $C_6H_8N_3O_3Cl$: C, 35,40; H, 2,97; N, 20,64;

Hallado: C, 35,71; H, 3,14; N, 20,82.

Etapas B: Preparación de 3-amino-5-bromo-6-cloropirazinoato de metilo

5

Se prepara este producto tal como se describió en el ejemplo 5, Etapa B, excepto que se reemplaza 4-óxido de 3-amino-6-bromopirazinoato de metilo y cloruro de fosforilo por una cantidad equimolecular de 4-óxido de 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo y bromuro de fosforilo.

10

Etapas C: Preparación de 2,4-diamino-6-cloro-7-bromopteridina

Se prepara este producto siguiendo substancialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa A-D, excepto que se reemplaza el 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo, empleado en la Etapa A del Ejemplo 1, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-bromo-6-cloropirazinoato de metilo. Siguiendo los procedimientos descritos en las Etapas A-D del Ejemplo 1, se prepara sucesivamente 3-amino-5-bromo-6-cloropirazinamida, N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5-cloro-6-bromo-2-pirazinil) formamidina, 3-amino-5-bromo-6-cloropirazinonitrilo y 2,4-diamino-6-cloro-7-bromopteridina.

15

EJEMPLO 8

20

2,4-diamino-6-cloro-7-isopropoxipteridina

Se disuelve sodio (460 mg., 0,02 g átomos) en alcohol isopropílico (50 ml) y se agrega entonces clorhidrato de guanidina (1,92 g, 0,02 mol) y se somete a reflujo de la mezcla durante 30 min. Después de enfriar y filtrar, se trata el filtrado con 3-amino-5,6-dicloropirazinonitrilo del Ejemplo 4, Etapa C, (2,0 g, 0,0106 mol). Se agita la mezcla durante 2 h y luego se la somete a reflujo durante 30 min. Después de enfriar, se vierte la mezcla de reacción en agua, (200 ml) y se separa por filtración el sólido así separado proporcionando 1,4 g (52 %) de 2,4-diamino-6-cloro-7-isopropoxipteridina, cuyo punto de fusión es 233-235 °C (des.). Después de recristalización a partir de

25

30



benceno el producto funde a 238-240 °C.

Análisis calculado para $C_9H_{11}ClNO_6$: C, 42,40; H, 4,35; N, 32,95;

Hallado: C, 42,65; H, 4,25; N, 33,23.

EJEMPLO 9

5

2,4-diamino-6-cloro-7-metoxipteridina

Etapa A: Preparación de 3-amino-5-metoxi-6-cloropirazinamida

Se disuelve sodio (2,3 g, 0,1 mol) en metanol (100 ml) y se
 evapora la solución hasta sequedad bajo presión reducida. Al metóxido
 de sodio sólido se le disuelve en dimetilformamida y se agrega 3-amino-
 5,6-dicloropirazinamida (20,7 g, 0,1 mol) (Ejemplo 4, Etapa A), se agita
 la mezcla y se la calienta sobre un baño de vapor durante 30 min. Se
 separa el solvente mediante destilación bajo presión reducida y se
 suspende el residuo en agua, se le filtra, se le lava con agua y se
 le recrystaliza a partir de alcohol isopropílico.

15

Etapa B: Preparación de 2,4-diamino-6-cloro-7-metoxipteridina

Se prepara este producto tal como se describió en el Ejemplo
 4, Etapa B-D, excepto que se reemplaza la 3-amino-5,6-dicloropirazinami-
 da, utilizada en la Etapa B, por una cantidad equimolecular de 3-amino-
 5-metoxi-6-cloropirazinamida. Siguiendo substancialmente los mismos pro-
 cedimientos descriptos en el Ejemplo 4, Etapa B-D, se obtiene sucesiva-
 mente N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5-cloro-6-metoxi-2-pirazinil) formamidina,
 3-amino-5-metoxipirazinonitrilo y 2,4-diamino-6-cloro-7-metoxi-
 pteridina.

EJEMPLO 10

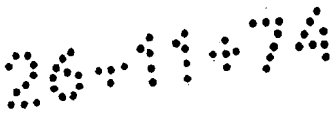
25

2,4-diamino-6-iodo-7-metoxipteridina

Etapa A: Preparación de 3-amino-5-metoxipirazinonitrilo

Sesacude una mezcla de 3-amino-5-metoxi-6-cloropirazinonitri-
 lo (12,9 g, 0,07 mol) (Ejemplo 9, catalizador paladio al 5% sobre
 carbón (9 g), óxido de magnesio (4,0 g, 0,1 mol) y metanol (250 ml) en
 una atmósfera de hidrógeno durante 10 h a la temperatura ambiente a

30



5

una presión inicial de 2,11 kg/cm². La caída de presión indica una absorción de 0,07 mol de hidrógeno. Se filtra la mezcla y se extraen los sólidos con metanol hirviendo y se evaporan los filtrados, combinados, hasta sequedad bajo presión reducida. Se purifica el 3-amino-5-metoxipirazinonitrilo residual mediante cristalización a partir de una mezcla de benceno y ciclohexano.

Etapa B: Preparación de 3-amino-5-metoxi-6-iodopirazinonitrilo

10

Se calienta hasta 70°C una suspensión de 3-amino-5-metoxipirazinonitrilo (14,9 g, 0,1 mol) en agua (300 ml). Se agrega rápidamente acetato mercurico (32 g, 0,1 mol) y una solución de yodo (25 g 0,1 mol) en dioxano caliente (200 ml), se agita la mezcla y se la calienta sobre un baño de vapor durante 5 min y luego se la deja enfriar y trata con una solución acuosa de yoduro de potasio (500 ml que contiene 75 g de KI). Se prepara por filtración el 3-amino-5-metoxi-6-iodopirazinonitrilo sólido así separado, se lava con agua y se lo seca.

15

Etapa C: Preparación de 2,4-diamino-6-iodo-7-metoxipteridina

20

Reemplazando 3-amino-5,6-dicloropirazinonitrilo del Ejemplo 4, Etapa D, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-metoxi-6-iodopirazinonitrilo y siguiendo substancialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa D, se obtiene 2,4-diamino-6-iodo-7-metoxipteridina.

EJEMPLO 11

2,4-diamino-6-cloro-7-metiltiopteridina

25

Se prepara este compuesto tal como se describió en el Ejemplo 9, Etapas A y B, excepto que se sustituye metóxido de sodio en la Etapa A por una cantidad equivalente de la sal sódica de metil mercaptano. Por consiguiente, los productos obtenidos, en este orden, son 3-amino-5-metiltio-6-cloropirazinamida, N,-dimetil-N'-(3-ciano-5-cloro-6-metiltio-2-pirazinil) formamida, 3-amino-5-metiltio-6-cloropirazinonitrilo

30

26-11-74



y 2,4-diamino-6-cloro-7-etiltiopteridina.

EJEMPLO 12

2,4-diamino-6-cloro-7-etiltiopteridina

Se prepara este compuesto tal como se describió en el Ejemplo 9, Etapa A y B, excepto que se sustituye el metóxido de sodio utilizado en la Etapa A por una cantidad equivalente de la sal sódica de etilmercaptano. Por consiguiente, los productos obtenidos en este orden son 3-amino-5-etiltio-6-cloropirazinamida, N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5-cloro-6-etiltio-2-pirazinil) formamidina, 3-amino-5-etiltio-6-cloropirazinonitrilo y 2,4-diamino-6-cloro-7-etiltiopteridina.

EJEMPLO 13

2,4-diamino-6-cloro-7-hidroxipteridina

Etapa A: Preparación de 2,4-diamino-6,7-dicloropteridina

Se disuelve sodio (0,46 g, 0,02 g átomos) en ter-butanol (100 ml), se agrega clorhidrato de guanidina (1,91 g, 0,02 mol) y se somete a reflujo la mezcla durante 30 min y luego se la filtra. Se separa el terbutanol con respecto al filtrado y se trata la guanidina residual con 3-amino-5,6-dicloropirazinonitrilo (3,78 g, 0,02 mol), del Ejemplo 4, Etapa C). Se calienta brevemente la mezcla de reacción a 60°C para asegurar completa homogeneidad y luego se la agita a la temperatura ambiente durante 2h. La adición de agua (100 ml) precipita el producto al cual se recupera por filtración, se le seca y purifica disolviéndolo en ácido clorhídrico acuoso diluido y precipitándolo con hidróxido de sodio acuoso diluido. El producto funde a > 300 °C.

Análisis calculado para $C_6H_4N_6Cl_2$: C, 31,19; H, 1,74;

Hallado: C, 31,53; H, 2,09.

Etapa B: Preparación de 2,4-diamino-6-cloro-7-hidroxipteridina

Se disuelve 2,4-diamino-6,7-dicloropteridina (2,31 g, 0,01 mol) en dimetilformamida (50 ml) y se agrega acetato de sodio (902 g,

261174

- 20 -

332322 29 SE



1, se produce sucesivamente 3-amino-5-fenil-6-bromopirazinamida, N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5-bromo-6-genil-2-pirazinil) formamidina, 3-amino-5-fenil-6-bromopirazinonitrilo y 2,4-diamino-6-bromo-7fenilpteridina.

EJEMPLO 17

5

2,4-diamino-6-bromo-6-metilpteridina

Se prepara este producto siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapas A-D, excepto que se reemplaza el 3-amino-6-cloropirazinoato de metilo, empleado en la Etapa A del Ejemplo 1, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-metil-6-bromopirazinoato de metilo. Siguiendo los procedimientos descritos en las Etapas A-D del Ejemplo 1, se produce sucesivamente 3-amino-5-metil-6-bromopirazinamida, N,N-dimetil-N'-(3-ciano-5-bromo-6-metil-2-pirazinil) formamidina 3-amino-5-metil-6-bromopirazinonitrilo y 2,4-diamino-6-bromo-7-metilpteridina.

10

EJEMPLO 18

15

2,4,7-triamino-6-cloropteridina

Etapas A: Preparación de 3,5-diamino-6-cloropirazinonitrilo

Se agita una solución de 3-amino-5,6-dicloropirazinonitrilo, del Ejemplo 1, Etapa C, (10,0 g, 0,05 mol) en sulfóxido de dimetilo (50 ml) y se la calienta sobre un baño de vapor mientras se admite gas amoniacal por debajo de la superficie de la solución. La adición requiere 30 min, después de lo cual se enfría el sólido así separado, se le lava con agua y se le seca proporcionando 5,1g (60 %) de 3,5-diamino-6-cloropirazinonitrilo, cuyo punto de fusión es 295°C. Después de recristalización a partir de agua el punto de fusión permanece inalterado.

20

25

Análisis calculado para $C_7H_4ClN_5$: C, 35,41; H, 2,48; N, 41,30;

Hallado: C, 35,69; H, 2,30; N, 41,10;

Etapas B: Preparación de 2,4,7-triamino-6-cloropteridina

Se disuelve sodio (690 mg, 0,03 g átomo) en alcohol isopropílico (100 ml), luego se agrega clorhidrato de guanidina (2,86 g,

30



0,031 mol) y se somete a reflujo la mezcla durante 30 min. Se enfría la mezcla, se la filtra y se agrega al filtrado 3,5-diamino-6-cloropirazinonitrilo (2,6 g, 0,015 mol) en alcohol isopropílico (300 ml). Se somete a reflujo la solución durante 1 h y se la enfría. Se separa por filtración el sólido así separado, se le lava con agua y se le seca proporcionando 3,0 g (92 %) de 2,4,7-triamino-6-cloropteridina, cuyo punto de fusión es 310°C. Se efectúa la purificación disolviendo en ácido clorhídrico acuoso diluido seguido por precipitación con hidróxido de sodio acuoso diluido.

Análisis calculado para $C_6H_6ClN_7$: C, 34,09; H, 2,86; N, 46,42;
Hallado: C, 34,03; H, 3,16; N, 46,35.

EJEMPLO 19

2,4,7-triamino-6-bromopteridina

Etapa A: Preparación de 3,5-diamino-6-bromopirazinonitrilo

Se prepara este producto mediante el método descrito en el Ejemplo 18, Etapa A, reemplazando el 3-amino-5,6-dicloropirazinonitrilo por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-cloro-6-bromopirazinonitrilo, del Ejemplo 5, Etapa C.

Etapa B: Preparación de 2,4,7-triamino-6-bromopteridina

Se prepara este producto en la manera descrita en el Ejemplo 18, Etapa B, reemplazando el 3,5-diamino-6-cloropirazinonitrilo por una cantidad equimolecular de 3,5-diamino-6-bromopirazinonitrilo.

EJEMPLO 20

2,4,7-triamino-6-iodopteridina

Etapa A: Preparación de 3,5-diaminopirazinonitrilo

En una atmósfera de nitrógeno durante 18 h a la temperatura ambiente y a una presión inicial de 2,111g/cm², se sacude una mezcla de 3,5-diamino-6-cloropirazinonitrilo del Ejemplo 18, Etapa A, (11,9 g, 0,07 mol), 5% de catalizador paladio sobre carbón (9 g), óxido de magnesio (4,0 g, 0,1 mol) y metanol (250 ml). La caída de presión indica



una absorción de 0,07 mol de hidrógeno. Se filtra la mezcla y se extractan los sólidos con una solución hirviente de 2-propanol (500 ml) y agua (250 ml). Se unifica el filtrado metanólico y el extracto de 2-propanol-agua, se los concentra hasta un volumen de 50 ml y se los 5 enfria. Se separa por filtración el 3,5-diaminopirazinonitrilo que se separa, se le seca y se le recrystaliza a partir de una mezcla de 2-propanol y agua.

Etapa B: Preparación de 3,5-diamino-6-iodopirazinonitrilo

Se calienta a 70 °C una suspensión de 3,5-diaminopirazinonitrilo (13,4 g, 0,1 mol) en agua (300 ml), y se agrega entonces rápidamente acetato mercúrico (3,2 g, 0,1 mol) y una solución de iodo (25 g, 0,1 mol) en dioxano caliente (200 ml). Se agita la mezcla y se la calienta sobre baño de vapor durante 5 min, se la deja enfriar entonces hasta la temperatura ambiente y se la trata con una solución acuosa de 15 yoduro de potasio (500 ml, que contiene 75 g de yoduro de potasio). La solución roja se deposita rápidamente como un producto cristalino al cual se separa por filtración, se seca y se recrystaliza a partir de una mezcla de 2-propanol y agua.

Etapa C: Preparación de 2,4,7-triamino-6-iodopteridina

20 Se prepara este producto en la manera descrita en el Ejemplo 18, Etapa B, reemplazando el 3,5-diamino-6-cloropirazinonitrilo con una cantidad equimolecular de 3,5-diamino-6-iodopirazinonitrilo.

EJEMPLO 21

2,4-diamino-6-cloro-7-etilaminopteridina

25

Etapa A: Preparación de 3-amino-5-etilamino-6-cloropirazinonitrilo

30

Se disuelve 3-amino-5,6-dicloropirazinonitrilo del Ejemplo 4, Etapa C, (5,0 g, 0,0265 mol) en sulfóxido de dimetilo (50 ml) a 65°C, se agrega entonces etilamina acuosa al 70 % (3,5 ml, 0,05 mol) y se agita la solución a esta temperatura durante 15 min. Después de

26:1:74

- 23 - 332322⁹ SET

enfriarla, se la vierte en agua (150 ml), se retira por filtración el sólido que se separa, se le lava con aguany se le seca obteniéndose 32 g (62 %) del producto cuyo punto de fusión es 100-109 °C. Después de recristalización a partir de una mezcla de agua y alcohol isopropílico, el 3-amino-5-etileno-6-cloropirazinonitrilo funde entre 107-109°C.

Análisis calculado para $C_7H_8ClN_5$: C, 42,55; H, 4,14; N, 35,45;

Hallado: C, 42,21; H, 3,92; N, 35,34.

Etapa B: Preparación de 2,4-diamino-6-cloro-7-etilaminopteridina

Se disuelve sodio (460 mg, 0,02 g átomo) en alcohol isopropílico (50 ml). Se agrega entonces clorhidrato de guanidina (1,91 g, 0,02 mol) y se somete la mezcla a reflujo durante 30 min. Se enfría la mezcla, se la filtra y se agrega entonces al filtrado 3-amino-etilamino-6-cloropirazinonitrilo (2,0 g, 0,01 mol). Se somete el sólido que se separa, se le lava con agua y se le seca obteniéndose 1,9 g (78 %) de 2,4-diamino-6-cloro-7-etilaminopteridina, cuyo punto de fusión es 256-259°C. Después de recristalización a partir de etanol, el punto de fusión del producto permanece inalterado.

Análisis calculado para $C_8H_{10}ClN_7$: C, 40,10; H, 4,21; N, 40,90;

Hallado: C, 40,12; H, 4,17; N, 40,69.

EJEMPLO 22

2,4-diamino-6-cloro-7-anilinopteridina

Etapa A: Preparación de 3-amino-5-anilino-6-cloropirazinonitrilo

Durante 3 h se calienta a 65°C una solución de 3-amino-5,6-dicloropirazinonitrilo del Ejemplo 4, Etapa C, (10 g, 0,053 mol), anilina (14,9 g, 0,16 mol), clorhidrato de anilina (13,7 g, 0,116 mol) y sulfóxido de dimetilo (100 ml), y luego se enfría y se diluye con agua (100ml). Se retira por filtración el sólido que se separa, se le lava con agua, se le seca, y se le lava con metilciclohexano. Después de recristalización a partir de alcohol isopropílico, se obtiene



3-amino-5-anilino-6-cloropirazinonitrilo.

Etapa B: Preparación de 2,4-diamino-6-cloro-7-anilinopteridina

Se prepara este producto substancialmente mediante el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa B, excepto que se reemplaza el 3-amino-5-etilamino-6-cloropirazinonitrilo, usado en ese caso, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-anilino-6-cloropirazinonitrilo.

EJEMPLO 23

2,4-diamino-6-cloro-7-p-metilanilinopteridina

10 Etapa A: Preparación de 3-amino-5-p-metilanilino-6-cloropirazinonitrilo

Se prepara este producto mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa A, con la excepción de que se reemplaza la anilina y el clorhidrato de anilina utilizadas en ese caso, por cantidades equimoleculares de p-toluidina y clorhidrato de p-toluidina, respectivamente.

Etapa B: Preparación de 2,4-diamino-6-cloro-7-p-metilanilinopteridina

Se prepara este producto siguiendo substancialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa B, con la excepción de que se reemplaza el 3-amino-5-etilamino-6-cloropirazinonitrilo, utilizado en ese caso, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-p-metilanilino-6-cloropirazinonitrilo.

EJEMPLO 24

2,4-diamino-6-cloro-7-p-cloranilinopteridina

25 Etapa A: Preparación de 3-amino-5-p-cloranilino-6-cloropirazinonitrilo

Se prepara este producto mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, Etapa A, con la excepción de que se reemplaza la anilina y el clorhidrato de anilina, utilizados en dicho caso, por cantidades equimoleculares de p-cloramilina y clorhidrato de p-cloranilina, respectivamente.

30 Etapa B: Preparación de 2,4-diamino-6-cloro-7-p-cloranilinopteridina

26-1174

- 25 -

332322

29 SE



Se prepara este producto siguiendo substancialmente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa B, con la excepción de que se reemplaza el 3-amino-5-etilamino-6-cloropirazinonitrilo, utilizado en ese caso, por una cantidad equimolecular de 3-amino-5-~~4~~-cloranilino-6-cloropirazinonitrilo.

5

La tabla A identifica otras 2,4-diamino-6-cloro-7-RR¹N-pteridinas preparadas mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa A y B, con la excepción de que se reemplaza la etilamina, usada en el Ejemplo 21, Etapa A, por una cantidad equimolecular del RR¹NH que se identifica en la tabla. Los radicales variables R y R¹ del reactivo amina permanecen inalterados durante la reacción y son los mismos en los grupos RR¹N en la posición 5 del pirazinonitrilo intermediario (A) y la pirazinimidoguanidina (B), y en los grupos RR¹N en la posición 7 del producto final de pteridina (C), estando identificados en las columnas tituladas R y R¹ en la tabla A.

10

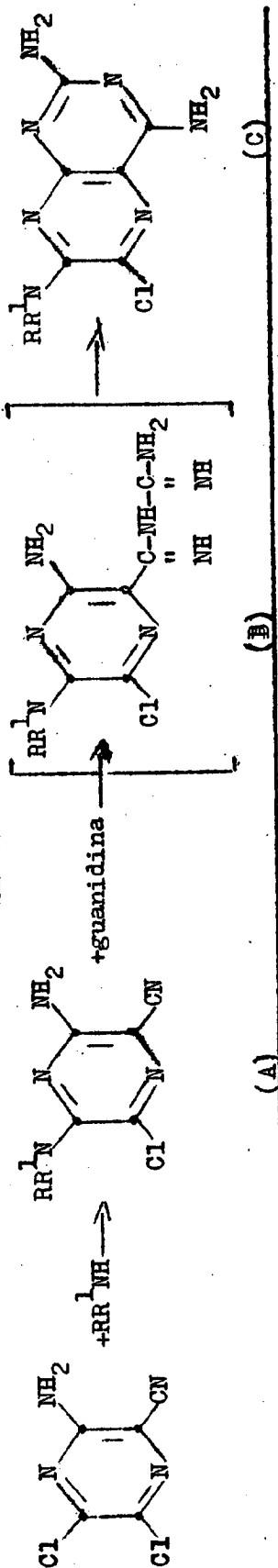
15

332322

332322²⁹



TABLA A



Ej. No.	R	R ¹	Rendimiento %	P.f. °C	Análisis						
					Calculado		Hallado				
					C	R	N	C	H	N	
25	isopropilo	H	Pirazinonitrilo (A)	92	126-8	45,46	4,76	33,12	44,81	4,81	33,35
						42,60	4,77	38,65	42,84	4,65	38,70
26	alilo	H	Pirazinonitrilo (A)	56	103-5	45,79	3,85	33,42	46,01	3,89	33,56
						42,92	4,00	38,96	43,21	4,03	38,74
27	metilo	metilo	Pirazinonitrilo(A)	79	119-20	42,55	4,14	35,45	42,68	4,10	35,62
						40,10	4,21	40,90	40,32	4,22	40,86
28	etilo	metilo	Pirazinonitrilo(A)	70	114-6	47,90	5,36	31,05	47,98	5,36	31,24
						44,95	5,28	36,67	45,13	5,38	36,48
			Pteridina (C)	84	268-71(desc)						

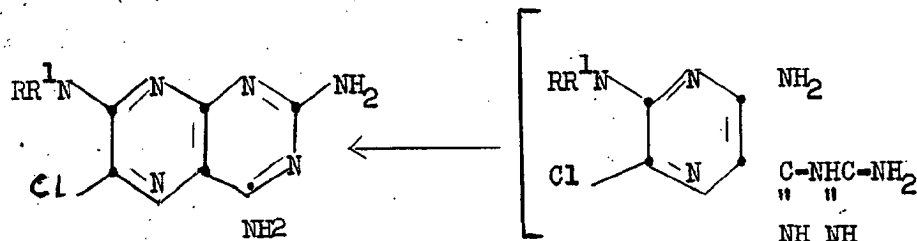
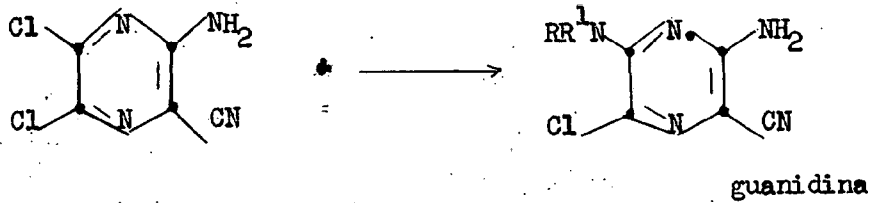


En la siguiente tabla se identifica otros compuestos de 2,4-diamino-6-cloro-7-(amino sustituidos)-pteridina a los cuales se prepara mediante los procedimientos descriptos en el Ejemplo 21. Etapas A y B. En cada Ejemplo, se calienta el 3-amino-5,6-dicloropirazinonitrilo con laamina necesaria RR^1NH entre 50 y 100 °C durante 10 a 30 min en un solvente tal como sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida o etanol para producir el correspondiente 3-amin-5-NRR¹-pirazinonitrilo al cual se somete a reflujo con una solución de guanidina en 2-propanol para producir la correspondiente 2,4-diamino-6-cloro-7-NRR¹-pteridina de acuerdo con el procedimiento descripto en el Ejemplo 21.

La siguiente tabla identifica otras 2,4-diamino-6-cloro-7-(amino sustituidos)-pteridinas que son representativas de los productos a los cuales se prepara y se puede preparar substituyendo la etilamina, utilizada en el Ejemplo 21, Etapa A, por cantidades equivalente de la amina apropiada, y del correspondiente 3-amino-5-substituido aminopirazinonitrilo en lugar del 3-amino-5-etilaminopirazinonitrilo del Ejemplo 21, Etapa B.



TABLA B



5

10

Ej. No.	R	R ¹
29	bencilo	hidrógeno
30	2,2,2-trifluoretilo	"
31	ciclopropilmetilo	"
32	ciolobutilo	"
33	p-metilbencilo	"
34	2-hidroxiutilo	"
35	4-piridilmetilo	"
36	2-furilmetilo	"
37	metilo	alilo
38	n-propilo	n-butilo
39	p-clorobencilo	hidrógeno
40	2-aminoetilo	"
41	2-dimetilaminoetilo	"
42	propargilo	"
43	metilo	"
44	metoxilo	"
45	tetrametileno	"
46	hexametileno	"

15

20

25

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá

30

sobre las siguientes.



N O T A

=====

Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para preparar compuestos de pteridina, que consiste en hacer reaccionar 3-amino-5-X-6-halopirazinonitrilo y guanidina para formar 2,4-diamino-6-halo-7-X-pteridina, según el cual, en cada uno de los productos precedentes, halo se elige entre cloro, bromo e iodo, y X se elige entre hidrógeno, alifático inferior oxilo, aril-alifático inferior oxilo mononuclear, alifático inferior tio, aril-alifático inferior tio mononuclear, alifático inferior, arilo mononuclear y $-N \begin{matrix} \text{R} \\ \text{R}^1 \end{matrix}$ en que R y R¹ se eligen separadamente entre hidrógeno, alcoxilo, alquilo inferior, haloalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquilo inferior, aril-alquilo inferior mononuclear, (alquilo inferior arilo sustituido)-alquilo inferior, (halo arilo mononuclear)-alquilo inferior, aminoalquilo inferior, furilalquilo inferior, pirridilalquilo inferior, arilo mononuclear y en que $-N \begin{matrix} \text{R} \\ \text{R}^1 \end{matrix}$ es $-N \text{---} (\text{CH}_2)_n$ donde n es un número de 4 a 6.
2. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, según el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente polar.
3. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, según el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un alcohol.
4. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, según el cual el 3-amino-5-X-6-halopirazinonitrilo se agrega a una solución de guanidina en un alcohol secundario.
5. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, según el cual el 3-amino-5-X-6-halopirazinonitrilo se agrega a una solución de guanidina en un alcohol terciario.
6. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, según el cual el reactivo pirazinonitrilo es 3,5-diamino-6-halopira-



332322



zinonitrilo.

7. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, según el cual el reactivo pirazinonitrilo es 3,5-diamino-6-cloropirazinonitrilo.

5 8. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, según el cual el reactivo pirazinonitrilo es 3-amino-5-(amino alifático inferior sustituido)-6-halopirazinonitrilo.

10 9. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, según el cual el reactivo pirazinonitrilo es 3-amino-5-isopropilamino-6-cloropirazinonitrilo.

10. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, según el cual el reactivo pirazinonitrilo es 3-amino-5-(di-alquilo inferior amino)-6-halopirazinonitrilo.

15 11. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, según el cual el reactivo pirazinonitrilo es 3-amino-5-dimetilamino-6-cloropirazinonitrilo.

12. - Procedimiento para preparar compuestos de pteridina.

Esta memoria consta de treinta páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA,

P. A.

29 SET. 1966