



| | | | | |
|----|----|--|----|----|
| 19 | ES | NUMERO 60855 | 10 | AT |
| | | FECHA DE PRESENTACION 19 Julio de 1.977 | | |

PATENTE DE INVENCION

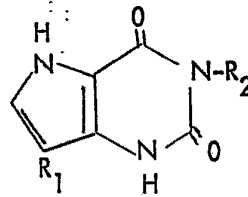
| | | |
|--|--|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| | | |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| 54 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROLO [3,2-d] PIRIMIDINA-2,4-DIONA" | | |
| 71 SOLICITANTE (ES) Consejo Superior Investigaciones Cientificas | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE Serrano, 150 - Madrid-6 | | |
| 72 INVENTOR (ES) Da. María Teresa García López, D. Federico Gómez de las Heras Martín Maestro y D. Manfredo Stud Schulüter | | |
| 73 TITULAR (ES) Consejo Superior Investigaciones Cientificas | | |
| 74 REPRESENTANTE D. Javier Trueba Gutiérrez | | |



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de ciertos derivados de pirrolo [3,2-d] pirimidina, 2,4-diona caracterizados por la fórmula general (I) siguiente

5



I

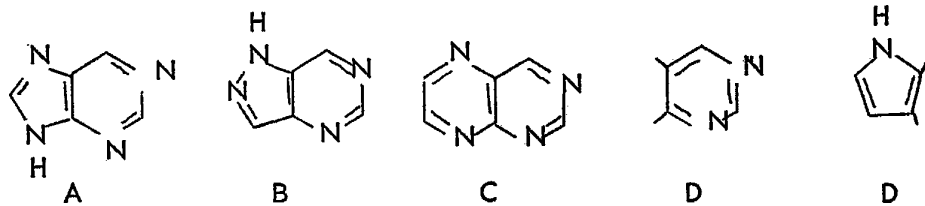
10

en la que R_1 , representa hidrógeno o un grupo alquilo y R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, arilalquilo o arilo.

15

La estructura de los compuestos de fórmula general I a que se refiere esta invención tiene una notable analogía con la de compuestos de tanta significación terapéutica como las purinas A, pirazolopirimidinas B y pteridinas C. Los compuestos de fórmula general I poseen en su molécula fragmentos estructurales terapéuticamente interesantes, tales como los heterociclos de pirimidina D y de pirrol E.

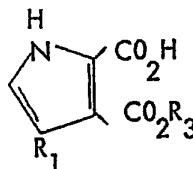
20



El procedimiento a que se refiere la presente invención se caracteriza por las cinco etapas que se indican a continuación:

Etapas 1a. Reacción de un compuesto de fórmula general II

25



II

30

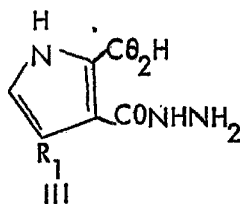
en donde R_1 mantiene la significación ya mencionada y R_3 es un grupo alquilo inferior, con un exceso de hidrazina, bien anhidra o bien hidratada, en un disolvente



inerte y polar, tal como etanol o metanol etc, a una temperatura comprendida entre 40°C y la de reflujo de la mezcla de reacción durante 5-10 horas.

Así se obtiene un derivado de 2-carboxi-3-hidrazinocarbonilpirrol de fórmula general III siguiente:

5

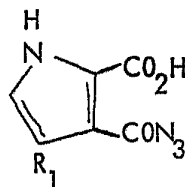


10

La obtención de la azida de fórmula general III en la que $R_1 = CH_3$ ya ha sido descrita anteriormente en M.Fischer y O.Wiedemann, Z. Physiol.Chem. 155, 52, (1926). Sin embargo, el procedimiento utilizado para su síntesis es distinto.

Etapa 2a. Tratamiento de la hidrazida de fórmula III obtenida en la Etapa 1a, con un nitrito alcalino en medio ácido, particularmente con nitrito sódico en ácido clorhídrico 6N y enfriando con hielo para dar lugar a la azida de fórmula general IV siguiente

15



20

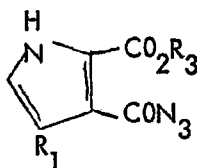
IV

en donde R_1 conserva la significación mencionada. Debido a la inestabilidad térmica y frente a nucleófilos de la azida, no se cristalizó. Sin embargo, la transformación del grupo hidrazida del compuesto de fórmula general III en el grupo azida del de fórmula IV se comprobó por la aparición en el espectro de infrarrojo de una banda a 2180 cm^{-1} , que es característica del grupo azida.

25

Etapa 3a. Reacción de un compuesto de fórmula general IV con un diazoalcano en el seno de un disolvente inerte, para dar lugar a un compuesto de fórmula general V siguiente

30

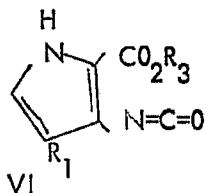


V



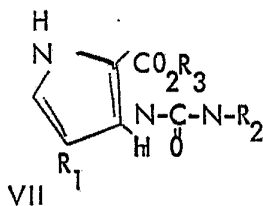
en donde R_1 y R_3 mantienen la significación ya mencionada. Debido a la inestabilidad térmica de las azidas de partida, VI, y final, V, se eligió por su reactividad y fácil accesibilidad el diazometano como diazoalcano, y como medio de reacción éter, 1,2-dimetoxietano o mezclas de ambos. Sin embargo, ni el diazoalcano empleado ni el disolvente deben considerarse como críticos en el procedimiento. Por razones de inestabilidad análogas a las anteriormente citadas, la azida de fórmula general V no se caracterizó y se empleó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 4a. Calentamiento de una disolución de un compuesto de fórmula general V en un disolvente inerte de punto de ebullición elevado, hasta la total desaparición del producto de fórmula V. La total desaparición del producto inicial puede determinarse mediante técnicas cromatográficas. El periodo de calefacción puede durar de 2 a 10 horas, preferentemente 6 horas. Los disolventes inertes en esta reacción, denominada reacción de Curtius, son aquéllos que no reaccionan ni con el producto de partida ni con el producto final que es un isocianato de fórmula VI siguiente



Entre los disolventes mencionados están los éteres y los hidrocarburos, por ej.: 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, etc.

La disolución resultante de la reacción de Curtius anterior, que contiene el isocianato de fórmula general VI, reacciona con un compuesto nitrogenado de fórmula general H_2NR_2 , en donde R_2 tiene la significación mencionada. El producto de esta reacción es la urea sustituida de fórmula general VII siguiente:



en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación mencionada. El compuesto nitrogenado de fórmula H_2NR_2 puede añadirse a la disolución del isocianato VI puro, o bien mez



clado con un disolvente inerte, preferentemente el mismo disolvente en que está disuelto el isocianato VI.

5 Cuando el disolvente inerte es un hidrocarburo o una mezcla de ellos, la urea de fórmula VII precipita de la mezcla de reacción y se purifica por filtración y cristalización. En caso de no precipitar, la purificación se realiza por cualquiera de los métodos conocidos.

10 Etapa 5a. Tratamiento de la urea de fórmula general VII obtenida en la Etapa 4a. con una base en un disolvente inerte, preferentemente metóxido sódico en metanol o etóxido sódico en etanol, seguido de neutralización de la disolución alcalina anterior con un ácido, preferentemente ácido acético. Procediendo de este modo y en las condiciones que se indican e ilustran como preferidas más adelante se forma una pirrol [3,2-d] pirimidina-2,4-diona de fórmula general I siguiente



en: donde R_1 y R_2 conservan la significación mencionada.

20 En general, los rendimientos obtenidos en todas las reacciones son buenos y los productos obtenidos suficientemente puros.

Los ejemplos siguientes han de considerarse ilustrativos pero no limitativos de la invención. Los derivados del ácido pirroldicarboxílico de fórmula general II, que se utilizaron como productos de partida, se obtuvieron mediante procedimientos descritos en la bibliografía, y más específicamente en R.E. Lancaster Jr. and A. Vander Weerf. J.Org.Chem. 23, 1208 (1958).

25 EJEMPLO 1.

7-metil-pirrol [3,2-d] pirimidina-2,4-diona (I: $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$)

I. 2-carboxi-3-hidrazino carbonil-4-metilpirrol.

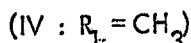
(III : $R_1 = CH_3$)

30 Una mezcla de 1,97 g de 2-carboxi-3-carboxi-4-metilpirrol, 25 ml de etanol y 4 ml de hidrato de hidrazina se calienta a reflujo durante 8 horas. Pasado este tiempo se concentra hasta sequedad en vacío y el residuo se coevapora 3 veces con 20 ml de eta



nol cada vez. El residuo se cristaliza de ácido acético, p. f. 235°C, p.f. bibliografía 235°C.

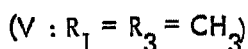
2. 2-carboxi-3-azidocarbonil-4-metilpirrol.



5 A una mezcla de 5 g (0,027 moles) de 2-carboxi-3-hidrazinocarbonil-4-metilpirrol, 50 ml de agua y 6 ml de ácido clorhídrico 6N, enfriada con un baño de hielo, se añaden 2,0 g de nitrito sódico disueltos en 10 ml de agua, de manera que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenga por debajo de 10°C. En caso necesario, pueden añadirse trozos de hielo picado a la mezcla para mantener su temperatura por debajo

10 del límite marcado. Después de finalizar la adición lenta se deja agitando durante 5 min. y se filtra. El precipitado se seca a temperatura ambiente en un desecador, ir. 2180 cm^{-1} .

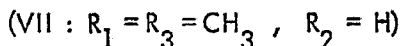
3. 2-metoxicarbonil-3-azidocarbonil-4-metilpirrol.



15 A una disolución de 2 g del 2-carboxi-3-azido-carbonil-4-metilpirrol bruto, obtenido anteriormente, en 10 ml de dimetoxietano se añade, mientras se enfría con un baño de hielo, una disolución eterea de diazometano, preparado según el procedimiento descrito en Organic Synthesis. Coll. vol 2, 165 (1943) a partir de 2 gr. de nitroso metilurea. Al cabo de una hora se ha completado la reacción y la disolución se concentra a

20 vacío, temperatura del baño no superior a 30°C, quedando un residuo que se seca a temperatura ambiente en desecador, ir. 2180 cm^{-1} .

4. (2-metoxicarbonil-4-metil-pirrol-3-il)-urea



25 Una mezcla de 2 g del 2-metoxicarbonil-3-azidocarbonil-4-metilpirrol bruto, obtenido en la etapa 3, en 30 ml. de benceno, se calienta a reflujo durante 3 horas y se deja enfriar hasta temperatura ambiente. A esta mezcla se añade con agitación 15 ml de una disolución de 1,2-dimetoxietano saturada a 0°C con amoníaco, lo que produce la precipitación de un sólido que se filtra y cristaliza de metanol-acetato de etilo, p.f. >300°C, IR (Nujol) 3450, 3310 cm^{-1} (NH), 1700 cm^{-1} (CO_2CH_3), 1660 cm^{-1} (N-CO-N), RMN (Dimetilsulfoxido- d_6 , τ)-1,5 (señal ancha, 1, NH pirrol), 2,40 (δ , 1 NHC=O), 3,25 (d, 1 H-5), 4,10 (δ , 2, $CONH_2$), 6,25 (δ , 3, CO_2CH_3), 8,10 (δ , 3, CH_3).

30



Análisis

Calculado para $C_8H_{11}N_3O_3$ C, 48,72%; H, 5,62%; N, 21,31%

Hallado C, 48,93%; H, 5,36%; N, 21,0%

5. 7-metil-pirrol [3,2-d] pirimidina-2,4-diona

(I : $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$)

5 A una mezcla de 0,197 g de la (2-metoxicarbonil-4-metil-pirrol-3-il) urea obtenida en la etapa 4, en 10 ml de metanol se añade una disolución de 0,30 g de sodio en 25 ml de metanol y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 6 horas y después se evapora a vacío. El residuo se trata con 5 ml de agua y la materia insoluble se filtra y cristaliza de acetonitrilo-agua dando la 7-metil-pirrol [3,2-d] pirimidina-2,4-diona pura de p. f. $>300^\circ C$.

10

IR (Nujol) 3500, 3250 cm^{-1} (NH), 1675, 1610 cm^{-1} (C=O)

RMN (dimetilsulfoxido- d_6) 3,15 (δ , 1, H-6), 5,80 (banda ancha, NH) 8,00 (δ , 3, CH_3)

Análisis

15 Calculado para $C_7H_7N_3O_2$ C, 50,90%; H, 4,27%; N, 25,44%

Hallado C, 50,98%; H, 4,21%; N, 25,25%

EJEMPLO 2

3,7-dimetil-pirrol [3,2-d] -pirimidina-2,4-diona

(I: $R_1 = R_2 = CH_3$)

20

1.2,3. El 2-metoxicarbonil-3-azidocarbonil-4-metilpirrol se obtuvo de forma idéntica a la descrita en las etapas 1, 2 y 3 del ejemplo 1.

4. N-metil-N'-(2-metoxicarbonil-4-metilpirrol-3-il)-urea.

(VII : $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$)

25

Una mezcla de 2 g del 2-metoxicarbonil-3-azidocarbonil-4-metilpirrol bruto, obtenido en la etapa anterior, en 30 ml de benceno, se calienta a reflujo durante 5 horas y se deja enfriar hasta temperatura ambiente. A esta mezcla se añade con agitación una disolución metanólica de metilamina. La disolución de metilamina se preparó por tratamiento de 0,67 g de clorhidrato de metilamina con una disolución de metóxido sódico preparada a partir de 0,23 g de sodio y 5 ml de metanol y posterior filtración del cloruro sódico que precipita.

30

De la mezcla anterior precipita un sólido que se cristaliza de etanol-acetato de etilo, p.f. $>300^\circ C$.

IR (Nujol) 3410 cm^{-1} (NH), 1690 cm^{-1} (CO_2CH_3), 1640, 1600 cm^{-1} (N-CO-N)



RMN (dimetilsulfoxido- d_6 , τ) -1,35 (banda ancha, 1, NH pirrol), 2,45 (ζ , 1, NHC=O) 3,25(d, 1, H-5) 3,55 (c, 1, C=O NHCH₃) 6,22 (ζ , 3, CO₂CH₃) 7,35 (d, 3, NHCH₃) 8,07 (ζ , 3, CH₃ pirrol).

Análisis

5 Calculado para C₉H₁₃N₃O₃ C, 51,27%; H, 6,20%; N, 19,89%
Hallado C; 51,29%; H, 6,05%; N, 19,69%

5. 3,7-dimetil-pirrol [3,2-d] pirimidina-2,4-diona

A una mezcla de 0,63 g de la N-metil-N'-(2-metoxicarbonil-4-metilpirrol-3-il)-urea obtenida en la etapa anterior, en 40 ml de etanol, se añade una disolución metanólica de metóxido sódico preparado con 0,40 g de sodio y 10 ml de metanol. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 5 min. y se deja a temperatura ambiente durante la noche. El sólido que precipita se disuelve en agua y la disolución se neutraliza con ácido acético. Al concentrar la disolución precipita un sólido que se cristaliza de ácido acético, p.f. >300°C.

10 IR (Nujol) 3450, 3150 cm⁻¹ (NH), 1710, 1640 cm⁻¹ (C=O)

RMN (dimetilsulfóxido- d_6 , τ) 3,00 (ζ , 1, H-6), 6,78 (ζ , 3, N-CH₃), 7,95(ζ , 3, CH₃)

Análisis

15 Calculado para C₈H₉N₃O₂ C, 53,62%; H, 5,06%; N, 23,45%
Hallado C, 53,48%; H, 5,17%; N, 23,26%

20 EJEMPLO 3

3-bencil-7-metil-pirrol [3,2-d] pirimidina-2,4-diona

(I: R₁ = CH₃, R₂ = -CH₂-C₆H₅)

1, 2, 3. El 2-metoxicarbonil-3-azidocarbonil-4-metilpirrol, se obtuvo de forma idéntica a la descrita en las etapas 1, 2 y 3 del Ejemplo 1.

25 4. N-bencil-N'-(2-metoxicarbonil-4-metilpirrol-3-il)urea.

(VII: R₁ = R₃ = CH₃, R₂ = -CH₂-C₆H₅)

Una mezcla de 2 g del 2-metoxicarbonil-3-azidocarbonil-4-metilpirrol bruto, obtenido en la etapa anterior, en 30 ml de benceno, se calienta a reflujo durante 5 horas y se deja enfriar hasta temperatura ambiente. A esta mezcla se añade, con agitación, una disolución de 1,07 g de bencilamina en 5 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla resultante se deja a temperatura ambiente por la noche y precipita un sólido que se filtra y cristaliza de metanol p.f. 255°C.

30 IR (Nujol) 3310 cm⁻¹ (NH), 1690 cm⁻¹ (CO₂CH₃), 1640, 1610 (NC=O)



RMN (dimetilsulfóxido, d_6 , τ) -1,45 (banda ancha, 1, NH pirrol) 2,35 (δ , 1, NH-CO) 2,65 (δ , 5, C_6H_5) 3,02 (t, 1, CONHCH₂) 3,28 (d, 1, H-5) 5,72 (d, 2, N-CH₂) 6,27 (δ , 3, C6₂CH₃), 8, 10 (δ , 3, CH₃)

Análisis

5 Calculado para $C_{15}H_{17}N_3O_3$ C, 62,70%; H, 5,96%; N, 14,62%
Hallado C, 62,96%; H, 5,86%; N, 14,48%

5. 3-bencil-7-metil-pirrol [3,2-d] pirimidina-2,4-diona

A una mezcla de 0,15 g de la N-bencil-N'-(2-metoxicarbonil-4-metilpirrol-3-il)-urea, obtenida en la etapa anterior, en 50 ml de metanol, se añade una disolución metanólica de metóxido sódico preparada con 0,05 g de sodio y 5 ml de metanol. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante dos horas, después se concentra la disolución hasta 15 ml y se deja a temperatura ambiente durante la noche. El sólido que precipita se disuelve en agua y la disolución se neutraliza con ácido acético. Al concentrar la disolución precipita un sólido que se cristaliza de ácido acético, p.f. >300°C.

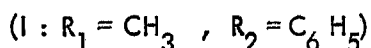
15 IR (Nujol) 3160 cm^{-1} (NH), 1715, 1635 cm^{-1} (C=O)
RMN (dimetilsulfóxido- d_6 , τ) 2,70 (δ , 5, C_6H_5), 3,10 (δ , 1, H-6), 4,86 (δ , 2, N-CH₂), 5,05 (banda ancha, 2, NH, NH) 8,00 (δ , 3, CH₃)

Análisis

20 Calculado para $C_{14}H_{13}O_2N_3$ C, 65,86%; H, 5,13%; N, 16,46%
Hallado C, 65,70%; H, 5,15%; N, 16,20%

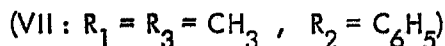
EJEMPLO 4

3-fenil-7-metil-pirrol [3,2-d] pirimidina-2,4-diona



1,2,3. El 2-metoxicarbonil-3-azidocarbonil-4-metilpirrol, se obtuvo de forma idéntica a la descrita en las etapas 1a, 2a y 3a del Ejemplo 1.

4. N-fenil-N'-(2-metoxicarbonil-4-metilpirrol-3-il)-urea.



Una mezcla de 2 g del 2-metoxicarbonil-3-azidocarbonil-4-metilpirrol bruto, obtenido en la etapa anterior, en 30 ml de benceno se calienta a reflujo durante 5 horas y se deja enfriar hasta temperatura ambiente. A esta mezcla se añade, con agitación, una disolución de 0,93 g de anilina en 5 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla resultante se deja a temperatura ambiente por la noche y precipita un sólido que se filtra y cristaliza de metanol, p.f. 285°C.



IR (Nujol) 3300 cm^{-1} (NH), 1690 cm^{-1} (CO_2CH_3), $1640, 1595\text{ cm}^{-1}$ (N-CO-N)
RMN (dimetilsulfóxido- d_6 , τ) -1,60 (banda ancha, 1, NH pirrol), 0,85 (\int , 1, NH-CO) 2,08 (\int , 1, NHCO) 2,35-3,00 (m, 5, C_6H_5) 3,20 (d, 1, H-5) 6,20 (\int , 1, CO_2CH_3) 2,03 (\int , 1, CH_3)

5 Análisis

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ C, 61,52%; H, 5,53%; N, 15,37%

Hallado C, 61,24%; H, 5,48%; N, 15,09%

5. 3-fenil-7-metil-pirrolo [3,2-d] pirimidina-2,4-diona.

A una mezcla de 0,15 g de la N-fenil-N'-(2-metoxycarbonil-4-metilpirrol-3-il)-urea
10 obtenida en la etapa anterior, en 50 ml de metanol, se añade una disolución metanólica de metóxido sódico preparada con 0,055 g de sodio y 5 ml de metanol. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante dos horas, después se concentra la disolución hasta 15 ml y se deja a temperatura ambiente durante la noche. El sólido que precipita se disuelve en agua y la disolución se neutraliza con ácido acético. Al concentrar la di-
15 solución, precipita un sólido que se cristaliza de ácido acético, p.f. >300°C.

IR (Nujol) 3185 cm^{-1} (NH), $1725, 1640\text{ cm}^{-1}$ (C=O)

RMN (dimetilsulfóxido- d_6 , τ) 2,30-2,85 (m, 5, C_6H_5), 2,94 (\int , 1, H-6) 7,92 (\int , 3, CH_3).

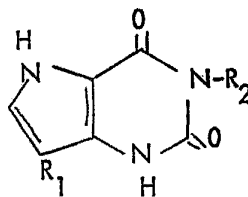
Análisis

20 Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ C, 64,71%; H, 4,95%; N, 17,41%

Hallado C, 64,80%; H, 4,61%; N, 17,22%

REIVINDICACIONES

25 1.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROLO [3,2-d] PIRIMIDINA-2,4-DIONA" que responde a la fórmula general siguiente



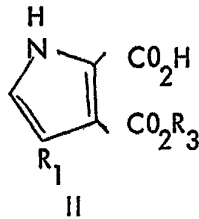
30



en la que R_1 representa hidrógeno o un grupo alquilo y R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, arilalquilo o arilo, caracterizado porque la realización sucesiva de las cinco etapas de reacción siguientes:

Etapa 1a: Reacción del compuesto de fórmula general II

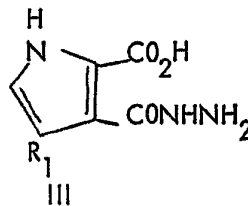
5



10

en la que R_1 tiene la significación mencionada y R_3 es un grupo alquilo inferior, con un exceso de hidrazina en un disolvente adecuado. En esta primera etapa de reacción tiene lugar la formación del compuesto de fórmula general III siguiente

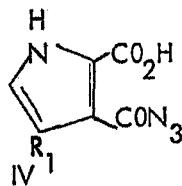
15



en la que R_1 tiene la significación mencionada.

Etapa 2a. Tratamiento del compuesto de fórmula general III obtenido en la etapa anterior con un nitrito alcalino en medio ácido para dar lugar a la formación de un 2-carboxi-3-azido-carbonil-4-alquilpirrol de fórmula general IV siguiente:

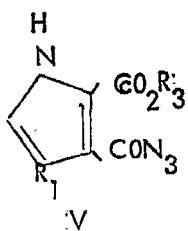
25



en la que R_1 tiene la significación antes indicada.

Etapa 3a. Reacción del compuesto IV, obtenido en la etapa anterior, con un diazoalcano para dar lugar a un 2-alcoxicarbonil-3-azido carbonil-4-alquilpirrol de fórmula general V siguiente

30



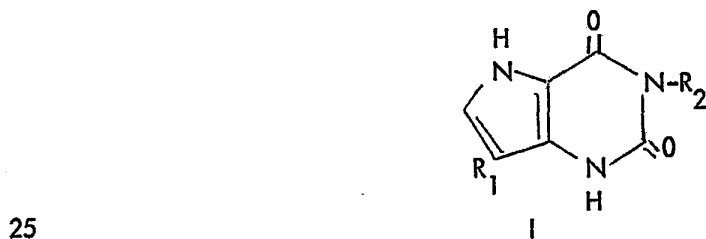
5 en donde R_1 y R_3 tienen la significación antes mencionada.

Etapa 4a. Calentamiento de la azida de fórmula general V obtenida en la etapa anterior en el seno de un disolvente adecuado, seguido del tratamiento de la disolución resultante con un compuesto nitrogenado de fórmula general R_2NH_2 , en donde R_2 tiene la significación antes indicada. En esta cuarta etapa del procedimiento tiene lugar la formación de la urea sustituida de fórmula general VII siguiente



15 en donde R_1 , R_2 y R_3 tiene la significación ya mencionada.

Etapa 5a. Calentamiento del compuesto de fórmula general VII obtenido anteriormente en un disolvente adecuado y en presencia de una base seguido de neutralización de la mezcla de reacción resultante con un ácido. Se forma así un compuesto de fórmula general I siguiente



25 en donde R_1 y R_2 tienen la significación antes mencionada.

2.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, y caracterizado por que la reacción correspondiente a la etapa 1a se realiza con hidrato de hidrazina o hidrazina anhidra en etanol o metanol, a una temperatura comprendida entre 40°C y la de reflujo de la mezcla de reacción, durante 5-10 horas.

3.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, y caracterizado por que la reacción correspondiente a la etapa 2a se realiza con nitrito sódico en una di



solución acuosa de ácido clorhídrico 6N a una temperatura de $\theta-5^{\circ}\text{C}$.

4.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, y caracterizado por que la reacción de esterificación correspondiente a la etapa 3a se realiza con diazometano en eter dietílico o 1,2-dimetoxietano.

5.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, y caracterizado por que el calentamiento correspondiente a la etapa 4a se realiza en benceno, tolueno, xileno o 1,2-dimetoxietano o mezclas de ellos a temperaturas de 75°C hasta la de reflujo.

6.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, y caracterizado por que el compuesto nitrogenado de fórmula R_2NH_2 utilizado en la etapa 4a es amoníaco, metilamina, bencilamina o anilina.

7.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, y caracterizado por que el tratamiento con una base, mencionado en la etapa 5a, se realiza con metóxido o etóxido sódico en metanol o etanol, respectivamente, y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo durante 1-2 horas.

8.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, y caracterizado por que la neutralización de la etapa 5a se realiza con ácido acético.

9.- Un procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado porque el material de partida es 2-carboxi-3-carboxi-4-metilpirrol.

10.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROLO [3,2-d]PIRIMIDINA-2,4-DIONA", tal y como se describe en el cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que consta de trece páginas escritas por una sola cara.