



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 93600 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D475/02 A

C07D475/06 B

C07D239/48 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1990.03.29

(30) *Prioridade:* 1989.03.30 FR 89 04193

(43) *Data de publicação do pedido:*
1990.11.20

(45) *Data e BPI da concessão:*
12/95 1995.12.21

(73) *Titular(es):*

LIPHA - LYONNAISE INDUSTRIELLE
PHARMACEUTIQUE SA
115, AVENUE LACASSAGNE 69003, LYON FR

(72) *Inventor(es):*

GÉRARD FERRAND FR
HERVÉ DUMAS FR
JEAN-CLAUDE DEPIN FR
YVETTE QUENTIN FR

(74) *Mandatário(s):*

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA
RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PTERIDIN-4(3H)-ONAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93 600

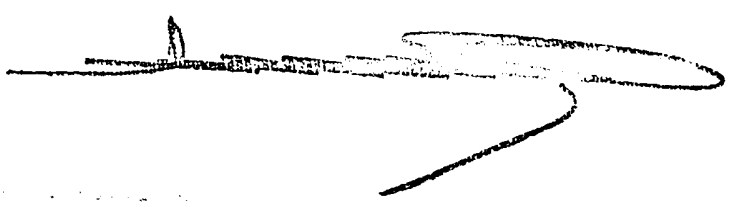
NOME: LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PTERIDIN-4(3H)-
-ONAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS
CONTÊM"

INVENTORES: Gérard Ferrand, Hervé Dumas, Jean-Claude Depin
e Yvette Quentin, residentes na França).

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.

França - 30 de Março de 1989, sob o Nº 89 04.193.



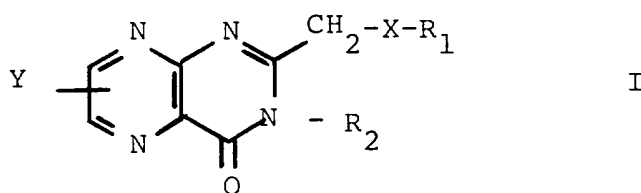
Descrição referente à patente de invenção de LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE, francesa, industrial e comercial, com sede em 34, rue Saint Romain, 69008 Lyon, França (inventores: Gérard Ferand, Hervé Dumas, Jean-Claude Depin e Yvette Quentin, residentes na França), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PTERIDIN-4(3H)-ONAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM":

D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a piteridina-4(3H)-onas, e a processos para a sua preparação referindo ainda a sua aplicação no domínio terapêutico.

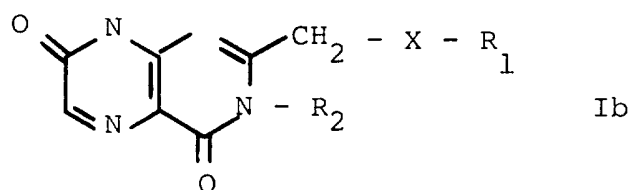
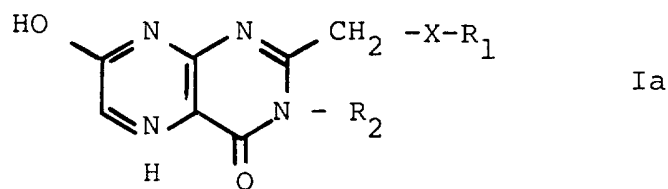
O papel biológico das piteridin-4(3H)-3-onas é ilustrado pelas 2-alkilpiteridin-4(3H)-onas descritas por V. Liede e col. na patente Alemã 2.232.098 e reivindicadas pela sua actividade diurética e sódio-diurética.

Os compostos que são objecto da invenção são representados pela fórmula geral I



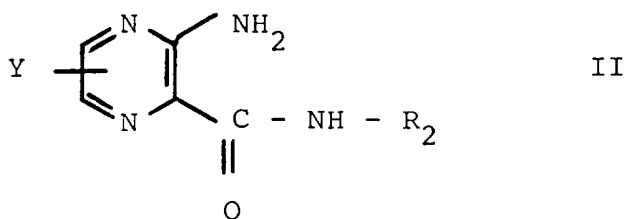
O termo substituído aplicado a um radical fenilo significa que o radical pode ser substituído por um a três grupos escolhidos de entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halogêneo, hidroxilo e acetilo.

•

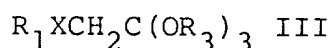


Os sais farmacêuticamente aceitáveis fazem igualmente parte integrante da invenção. Eles podem ser sais obtidos como metais alcalinos. Estes sais são obtidos tratando os compostos da invenção com hidróxidos ou carbonetos de metais alcalinos. Por metais alcalinos, entendem-se metais como sódio ou o potássio.

a) pode condensar-se uma 3-aminopirazino-2-carboxamida com a fórmula II

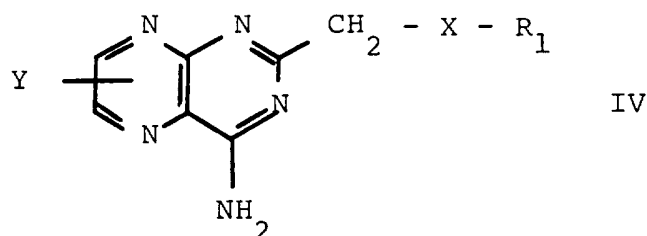


com o ortoéster com a fórmula III



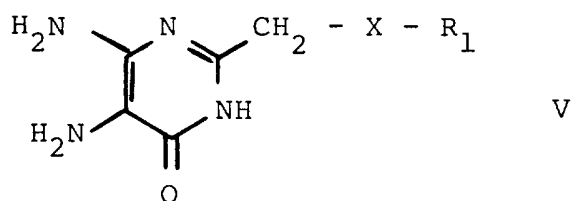
Nas fórmulas II e III, X, Y, R₁ e R₂ têm as significações dadas anteriormente. Na fórmula III, R₃ é um radical alquilo inferior, de preferência o radical etilo. A reacção é efectuada em anidrido acético na presença de um excesso de ortoéster com a fórmula III. A temperatura é a temperatura de ebulição do meio reaccional. O tempo de reacção está geralmente compreendido entre 1 e 3 horas.

b) quando R_2 é um átomo de hidrogênio, pode hidrolisar-se uma 4-aminopiteridina com a fórmula IV



em água alcalina. Na fórmula IV, X, Y e R_1 têm as significações anteriores. A reacção é efectuada em água na presença de uma base como por exemplo soda ou potassa. A temperatura pode variar entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do sistema reaccional, preferivelmente entre 75°C e a temperatura de ebulição do sistema reaccional. O tempo de reacção está geralmente compreendido entre 10 minutos e 14 horas.

c) Quando Y e R_2 são átomos de hidrogênio, condensa-se uma 5,6-diaminopirimidin-4(3H)-ona com a fórmula V



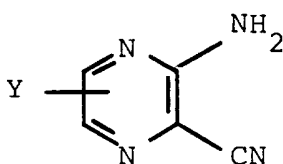
com o glioxal. Na fórmula V, X, e R_1 têm as significações anteriores. A reacção é efectuada em água. A temperatura pode variar entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do sistema reaccional. O tempo de reacção está geralmente compreendido entre 1 e 24 horas.

d) No caso particular em que X é um átomo de oxigênio, Y é um átomo de hidrogênio, R₁ o grupo 2-acetoxietilo e R₂ um átomo de hidrogênio, o composto da invenção I correspondente pode ser obtido por hidrólise seguida de acetilação do composto IV para o qual X é um átomo de oxigênio, Y um átomo de hidrogênio e R₁ o grupo 2-hidroxietilo.

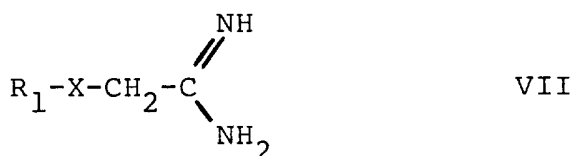
c) No caso particular em que X é um átomo de oxigênio, Y um grupo hidróxilo na posição 7 e em que R₁ e R₂ são átomos de hidrogênio, o composto da invenção I correspondente pode ser obtido por hidrólise do composto com a mesma fórmula com a exceção de R₁ que representa o grupo acetilo.

As 3-aminopirazino-2-carboxamidas intermediárias com a fórmula II são compostos conhecidos. Os ortoésteres intermediários com a fórmula III podem ser na maior parte dos casos compostos conhecidos. Os que são novos foram preparados de acordo com os processos habituais descritos nomeadamente por S. M. Mc Elvain e J.W. Nelson, J. Am. Chem. Soc. 1942,64, 1825.

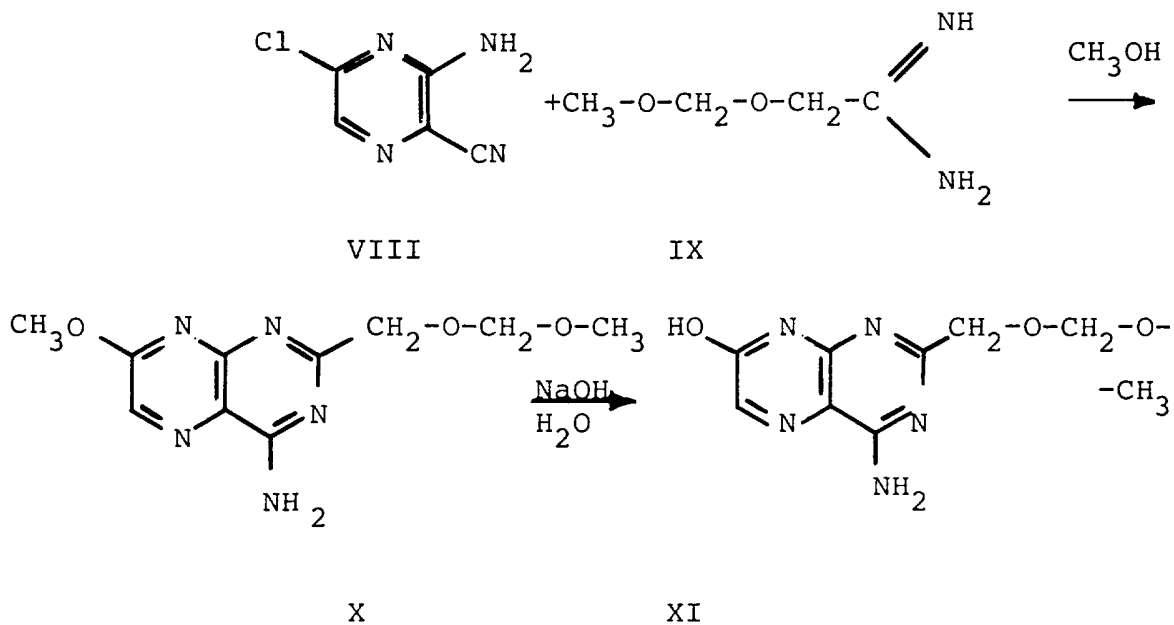
As 4-aminopteridinas intermediárias com a fórmula IV são compostos novos. Elas são preparadas por condensação de um 3-aminopirazino-2-carbonitrilo com a fórmula VI.



com uma acetamida com a fórmula VII

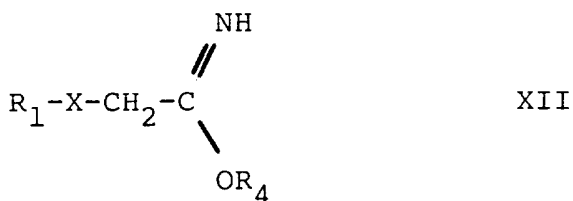


Nas fórmulas VI e VII, X, Y e R₁ têm as signi



O 3-amino-5-cloropirazina-2-carbonitrilo VIII é condensado com a 2-(metoximetoxi)acetamidina IX na presença de metanol para se obter a 4-amino-7-metoxi-2-(metoximetoximetil)pteridina com a fórmula X. O grupo metoxi na posição 7 do composto X pode ser hidrolisado selectivamente em meio alcalino para produzir a 4-amino-2-(metoximetoximetil)pteridin-7-ol com a fórmula XI.

Os 3-aminopirazino-2-carbonitrilos intermediários com a fórmula VI são compostos conhecidos. As acetamidinas intermediárias com a fórmula VII são alguns deles compostos conhecidos. Os que são novos foram preparados de acordo com os processos habituais por reacção do amoníaco com os acetamidatos de alquilo com a fórmula XII



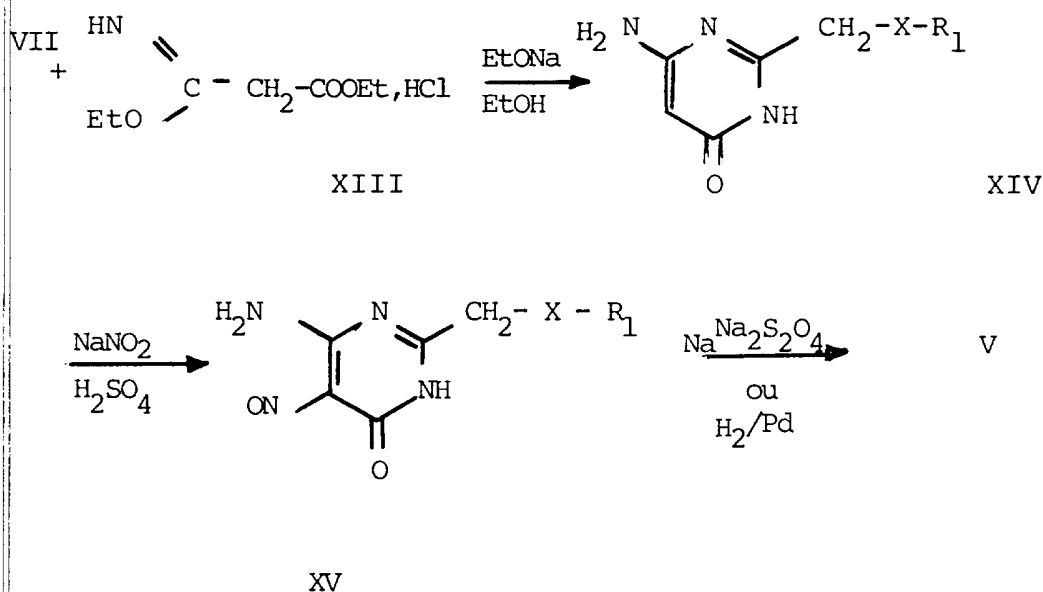
num álcool de baixo peso molecular anidro, como por exemplo o metanol ou etanol. Na fórmula XII, X e R₁ têm as significações anteriores e R₄ é um radical alquilo, de preferência o radical metilo ou o radical etilo.

Os acetimidatos de alquilo intermediários com a fórmula XII são alguns deles compostos conhecidos. Os que são novos foram preparados de acordo com as técnicas habituais descritas nomeadamente por C. Djerassi e C.R. Scholz, J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 1688 e F.C. Schaefer e G.A. Peters, J. Org. Chem. 1961, 26, 412.

No caso particular em que X é um átomo de oxigênio, R₁ o grupo 2-hidroxietilo e R₄ um radical alquilo, o acetimidato de alquilo XII correspondente é obtido de acordo com uma variante do método de F.C. Schaefer e G.A. Peters a partir do (2-acetoxietoxi)acetonitrilo.

No caso particular em que X é um átomo de oxigênio e em que R₁ e R₄ são radicais etilo, o acetimidato de alquilo XII correspondente pode ser obtido por reacção do cloroacetoneitrilo com o etilato de sódio e etanol.

As 5,6-diaminopirimidin-4(3H)onas com a fórmula V são compostos novos. Eles são preparados de acordo com o esquema reaccional seguinte:





Condensa-se uma acetamidina com a fórmula VII com o iminoéter do cianoacetato de etilo XIII para dar uma 6-aminopirimidin-4(3H)-ona com a fórmula XIV. Estes compostos XIV são nitrosados em 6-amino-5-nitrosopirimidin-4(3H)-onas com a fórmula XV. A redução dos compostos com a fórmula XV pelo ditioníto de sódio ou por hidrogenação catalítica produz as 5,6-diaminopirimidin-4(3H)onas V.

Os compostos representados pela fórmula geral I possuem excelentes propriedades anti-alérgicas e são superiores aos produtos conhecidos, em particular pelo facto de serem activos por administração oral.

A actividade anti-alérgica foi medida no rato pelo ensaio de anafilaxia cutânea passiva ou PCA descrito por I. Mota, Life Sciences 1963, 7, 465 e Z. Ovary e col., Proceedings of Society of Experimental Biology and Medicine 1952, 81, 584.

Neste ensaio, a pele dos ratos é sensibilizada por 4 injeções intradérmicas de um antissoro homólogo da ovalbumina diluída a 1/15. No dia seguinte à sensibilização, os animais recebem simultaneamente por injeção intravenosa, 1 ml/kg de uma solução salina a 2,5% de azul de Evans e 1 ml/kg de uma solução salina a 2,5% de ovalbumina. Os compostos ensaiados são administrados antes do antigene, sendo o atraso de 5 min. em IP e 10 min. em PO. 30 minutos depois da injeção da mistura de ovalbumina/corante, os animais são sacrificados e a intensidade da resposta alérgica é determinada medindo a extensão da coloração cutânea. A protecção dada pelos produtos da invenção é expressa em DE₅₀ (dose que diminui a superfície cutânea do corante de 50%). Utilizam-se quatro ratos para cada dose de produto.

Os resultados obtidos por via intraperitoneal para alguns produtos da invenção são apresentados no Quadro I.

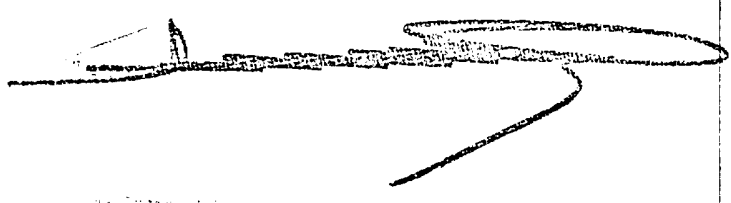
QUADRO I

PRODUTOS	PCA DE ₅₀ (mg/kg/IP)
Exemplo 1	7
Exemplo 3	14
Exemplo 4	9
Exemplo 7	21
Exemplo 9	39
Exemplo 11	10
Exemplo 12	18
Exemplo 13	14

Os produtos que apresentam os melhores resultados por via intraperitoneal foram ensaiados por via oral. Estes resultados são apresentados no Quadro II.

QUADRO II

PRODUTOS	PCA DE ₅₀ (mg/kg/PO)
Exemplo 1	24
Exemplo 3	33
Exemplo 4	25
Exemplo 11	48



Os compostos descritos distinguem-se também dos produtos conhecidos pela sua longa duração de acção e pela faculdade de antagonizarem os efeitos do DAF-acêter, especialmente os efeitos broncoconstritores. A título de ilustração, o valor de DE_{50} por via intravenosa do composto descrito no Exemplo 1 é de 0,068 mg/kg para o broncoespasmo induzido, na cobaia anestizada, por injeção de 10 mg/kg/IV de PAF-acêter.

Os compostos da invenção apresentam uma baixa toxicidade. Como ilustração, para o composto descrito no Exemplo 1, as doses letais 50 determinadas no rato e no ratinho por via oral são superiores a 200 mg/kg e as doses letais 50 determinadas no ratinho por via intraperitoneal e por via intravenosa são superiores a 1600 mg/kg.

O presente pedido tem igualmente por objecto a aplicação dos compostos I a título de medicamentos e nomeadamente de medicamentos antialérgicos. Estes medicamentos podem ser administrados por inalação sobre a forma de aerossóis, por via oral sob a forma de comprimidos, comprimidos drageificados, ou geleias, por via intravenosa sob a forma de soluto injectável por via cutânea sob a forma de pomada, de pó ou de solução, ou por via rectal sob a forma de supositórios. As posologias diárias podem variar de 1 a 50 mg do princípio activo tomado por inalação, de 5 a 250 mg de princípio activo tomado por via oral de 1 a 50 mg de princípio activo tomado por via intravenosa e de 20 a 400 mg de princípio activo tomado por via rectal.

Dão-se em seguida a título de exemplos não limitativos algumas formulações farmaceuticas:

- Composição de uma cápsula para inalação:
princípio activo 5 mg
- Composição de um aerossol:
princípio activo 1 g
gases propulsores 99 g
- Composição de um comprimido:
princípio activo 50 mg

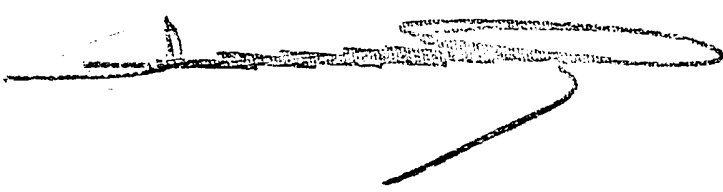
- 
- excipiente: lactose, amido de milho, polividona,
talco, estearato de magnésio
- Composição de uma geleia:
princípio activo 50 mg
excipiente: lactose, amido de milho, talco,
estearato de magnésio
 - Composição de uma ampola de soluto injectável:
princípio activo 10 mg
excipiente: sorbitol, água para compo-
sições injectáveis qbp 5 ml
 - Composição de um supositório:
princípio activo 50 mg
glicéridos semi-sintéticos qbp 500 mg
 - Composição de uma pomada:
princípio activo 0,5 %
estearato de glicerol e de polioxieti-
lenoglicol 15 %
glicéridos saturados polioxietilénicos .. 2 %
óleo de vaselina 6 %
água qbp 100 %

Os exemplos seguintes servem para ilustrar a invenção a título não limitativo. Nos dados de ressonância magnética nuclear (R.M.N.), utilizaram-se as abreviaturas seguintes: s para singlete, d para doubleto, t para tripleto, q para quadruplete e m para complexo massivo; os deslocamentos químicos são expressos em ppm.

Exemplo 1:

2-(Etoximetil)pteridin-4(3H)-ona

Leva-se a refluxo em atmosfera de azoto durante 3 horas uma mistura de 8,3 g (0,060 mol) de 3-aminopirazino-2-carboxamida (preparada de acordo com R.C. Ellingson e col., J. Am Chem. Soc. 1945, 67, 1711), 49,5 g (0,24 mol) de ortetoxiacetato de trietilo (preparado de acordo com S.M. Mc Elvain e P.M. Walters, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 1963) e 53 ml



de anidrido acético. A temperatura deste refluxo baixa durante o tempo de 124 para 196°C, e depois permanece constante a esta última temperatura. Após arrefecimento separa-se o precipitado formado por filtração. Lava-se com éter e recristaliza-se de etanol.

Rdt: 5,5 g (44 %), F=168 - 169°C.

Análise centesimal: $C_9H_{10}N_4O_2$ (M=206,21)

	C %	H %	N %
calculado	52,42	4,89	27,17
determinado	52,14	4,91	27,34

IV: $\bar{\nu}$ (C=O)=1690 cm^{-1}

R.M.N. ($CDCl_3$): δ = 1,3 (3H,t); 3,7 (2H,q); 4,6 (2H,s); 8,8 (1H,d);
8,9 (1H,d); 10,3

(1H, pico permutável com CF_3COOD).

Exemplo 2:

2-(Etoximetil)pteridin-4(3H)-ona

a) 2-Etoxiacetimidato de metilo

Adicionam-se 66,7 g (0,78 mol) de etoxiacetinitrilo (preparado de acordo com L. Ramachandra Row e T.R. Thiruvengadam, Current Sci. (India) 1947, 16, 379) a uma solução de metilato de sódio em metanol, obtida por reacção de 1,8 g (0,078 átomos-grama) de sódio em 400 ml de metanol. Agita-se o sistema reaccional durante 3 horas à temperatura ambiente. Neutraliza-se em seguida o metilato de sódio com uma corrente de gás carbônico, e depois concentra-se o sistema reaccional a pressão reduzida. Retoma-se o resíduo obtido com éter. Eliminam-se os produtos inorgânicos por filtração; concentra-se o precipitado etéreo e destila-se o resíduo a pressão reduzida.

E_{15} =38 - 40°C.

R.M.N. ($CDCl_3$): δ = 1,2 (3H,t); 3,5 (2H,q); 3,7 (3H,s); 3,8 (2H,s); 7,6 (1H, pico permutável com D_2O).

b) 2-Etoxiacetamidina

Adicionam-se 53,5 g (0,457 mol) de 2-etoxiacetimidato de metilo a uma solução, mantida a 10°C, de 39 g (2,29 mol) de amoníaco em 1225 ml de etanol absoluto. Abandona-se a solução obtida durante 6 dias à temperatura ambiente, depois concentra-se a pressão reduzida. Utiliza-se na fase seguinte sem outra purificação.

Rdto: 46,7 g (quantitativo)

c) 4-Amino-2-(etoximetil)pteridina

Leva-se a refluxo durante 2 horas e 30 minutos em atmosfera de azoto uma mistura de 36,0 g (0,30 mol) de 3-aminopirazino-2-carbonitrilo (preparado de acordo com A. Albert e K. Ohta, J, Chem. C, 1970, 1540) e de 46,7 g de 2-etoxiacetamidina em 700 ml de etanol absoluto. Após arrefecimento separa-se o precipitado obtido por filtração. Purifica-se por recristalização em etanol,

Rdto: 52,0g (84%), F=152 - 154°C.

Análise centésimal: $C_9H_{11}N_5O$ (M=205,22)

	C %	H %	N %
calculado	52,67	5,40	34,13
determinado	52,56	5,37	34,04

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 1,1 (3H,t); 3,5 (2H,q); 4,4 (2H,s); 8,2 (2H,pico permutável com CF_3COOD); 8,7 (1H,d); 9,0 (1H,d).

d) 2-(Etoximetil)pteridin-4(3H)-ona

Leva-se lentamente a 75°C uma solução de 30,0 g (0,146 mol) de 4-amino-2-(etoximetil)pteridina em 800 ml de soda cáustica a 5% e mantém-se a esta temperatura durante 2 horas. Após arrefecimento, acidifica-se a solução obtida com ácido acético até pH igual a 6, e em seguida extrai-se com clorofórmio. Secam-se os extractos orgânicos com sulfato de sódio e concentram-se à secura a pressão reduzida. Recristaliza-se o resíduo sólido em etanol na presença de Norit: Rdto: 19,5 g (65%) F= 168-169°C. O produto é idêntico ao obtido no exemplo 1.

Exemplo 3:

2-(Metoximetil)pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no exemplo 1 a partir de 11,7 g (0,085 mol) de 3-aminopirazino-2-carboxamida, de 73,0 g (0,38 mol) de ortometoxiacetato de trietilo (preparado de acordo com E.T. Stiller, patente U.S.2,422.598; C.A., 1947, 41, 5904a) e de 75 ml de anidrido acético.

Rdto: 12,3 g (75 %), F=187 - 189°C (etanol).

Análise centesimal: $C_8H_8N_4O_2$ (M=192,18)

	C %	H %	N %
calculado	50,00	4,20	29,15
determinado	49,92	4,10	29,12

IV: $\bar{\nu}$ (C=O) = 1690 cm^{-1}

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 3,4 (3H,s); 4,4 (2H,s); 8,8 (1H,d); 9,0 (1H,d); 12,7 (1H, pico permutável com CF_3COOD).

Exemplo 4:

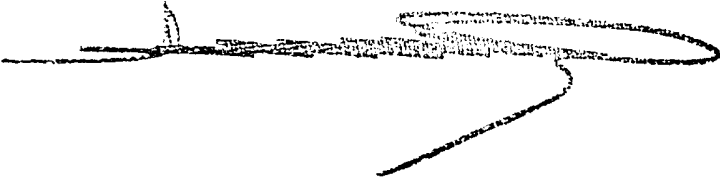
2-(Propoximetil)pteridin-4(3H)-ona

a) Cloridrato de 2-propoxiacetimidato de etilo

Faz-se borbulhar, durante 1 hora, gás clorídrico numa solução arrefecida a 0°C, de 29,7 g (0,30 mol) de p-propoxiacetonitrilo (preparado de acordo com D. Gauthier, Compt. Rend. Acad. Sci. 1906, 143, 831) e de 13,8 g (0,30 mol) de etanol absoluto em 500 ml de éter. Deixa-se em seguida o sistema reaccional em repouso durante 2 dias a 0°C e em seguida retoma-se com 300 ml de éter. Isola-se o precipitado formado por filtração. Lava-se com éter e seca-se a pressão reduzida; utiliza-se na fase seguinte sem outra purificação. Rdto: 30,2 g (55%)

a) Ortopropoxiacetato de etilo

Dissolvem-se 30,2 g (0,17 mol) de cloridrato de 2-propoxiacetamidato de etilo em 160 ml de etanol absoluto. Deixa-se a solução em repouso durante 2 dias à temperatura ambiente; em seguida concentra-se a pressão reduzida. O resíduo obtido é retomado com éter e filtrado.



Seca-se a solução etérea em carbonato de potássio, filtra-se e concentra-se na pressão reduzida. Utiliza-se o líquido obtido na fase seguinte sem outra purificação.

Rdto: 29,3 g (80%).

R.M.N. (CDCl_3): δ = 0,9 (3H,t); 1,3 (9H,t); 1,3-2,0 (2H,m); 3,4 (2H,t); 3,5 (2H,s); 3,6 (6H,q).

c) 2-(Propoximetil)pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no exemplo 1 a partir de 4,6 g (0,033 mol) de 3-aminopirazino-2-carboxamida, de 29,3 g (0,133 mol) de ortopropoxiacetato de trietilo e de 30 ml de anidrido acético

Rdto: 2,6 g (36 %), F=158 - 160°C (etanol).

Análise centesimal: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ (M=220,23)

	C %	H %	N %
calculado	54,54	5,49	25,44
determinado	54,55	5,45	25,68

IR: $\bar{\nu}(\text{C=O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. ($\text{DMSO } d_6$): δ = 0,9 (3H,t); 1,3 - 2,0 (2H,m); 3,5 (2H,t); 4,4 (2H,s); 8,8 (1H,d); 9,0 (1H,d); 12,7 (1H, pico permutável com CF_3COOD).

Exemplo 5:

2-(Metoximetil)-3-metilpteridin-4(3H)-ona

Leva-se a refluxo em atmosfera de azoto durante 3 horas uma mistura de 7,8 g (0,0513 mol) de 3-amino-N-metilpirazino-2-carboxamida (preparada de acordo com W.F. Keir e col., Perkin Trans 1, 1978, 1002), de 39,4 g (0,205 mol) de ortometoxiacetato de trietilo e de 45,3 ml de anidrido acético. A temperatura do refluxo diminui com o tempo de 114 para 90°C, e depois permanece constante a esta última temperatura. Após arrefecimento, concentra-se à secura o sistema reaccional a pressão reduzida. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia em

coluna de sílica (eluente: clorofórmio-metanol-95-5, em seguida 90-10), e depois cristaliza-se em acetato de etilo.

Rdto: 5,0g (47%), F=130,5-132,5°C.

Análise centesimal: $C_9H_{10}N_4O_2$ (M=206,21)

	C %	H %	N %
calculado	52,42	4,89	27,17
determinado	52,51	4,94	27,17

IR: $\bar{\nu}(C=O)=1690\text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d_6): $\delta = 3,4$ (3H,s); 3,6 (3H,s); 4,7 (2H,s); 8,9 (1H,d); 9,0 (1H,d)

Exemplo 6

2-(Acetoximetil)pteridin-4(3H)-ona

a) Clorodrato de 2-acetoxiacetimidato de etilo

Faz-se borbulhar gás clorídrico até à saturação numa solução, arrefecida a 0°C, de 30,0 g (0,303 mol) de acetonitrilo (preparado de acordo com L. Henry, Rec. Trav. Chim. Pays Bas 1905, 24, 169) e de 15,4 g (0,334 mol) de etanol absoluto em 300 ml de éter. Deixa-se em seguida o sistema reaccional em repouso durante 5 horas a 0°C. Isola-se o precipitado formado por filtração. Lava-se com éter e seca-se a pressão reduzida; utiliza-se na fase seguinte sem outra purificação.

Rdto: 52,2g (95%), F=100-101°C.

R.M.N. (DMSO d_6 + CF_3 COOD): $\delta = 1,1$ (3H,t); 1,7 (3H,s); 3,4 (2H,q); 3,8 (2H,s).

b) Ortoacetoxiacetato de trietilo

Deixa-se em repouso durante 3 dias à temperatura ambiente uma mistura de 34,0 g (0,187 mol) de cloridrato de 2-acetoxiacetimidato de etilo e 340 ml de etanol absoluto. Elimina-se o precipitado formado por filtração; concentra-se o filtrado a pressão reduzida. O resíduo obtido é retomado em 800 ml de éter e arrefecido para -10°C. Forma-se um novo precipitado que se elimina por filtração. Concentra-se o filtrado a pres

são reduzida. Utiliza-se o líquido obtido na fase seguinte sem outra purificação.

Rdto: 34,5 g (84%).

R.M.N. (CDCl_3): δ = 1,0 (9H,t); 1,9 (3H,s); 3,4 (6H,q); 4,1 (2H,s).

c) 2-(Acetoximetil)pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no exemplo 1 a partir de 5,3 g (0,038 mol) de 3-aminopirazino-2-carboxamida, de 34,5 g (0,157 mol) de ortoacetoxiacetato de trietilo de 34,5 ml de anidrido acético. Duração de refluxo: 1 hora e 45 minutos.

Rdto: 5,4g (65%), $F=210-212^\circ\text{C}$ (etanol).

Análise centesimal: $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$ (M=220,19)

	C %	H %	N %
calculado	49,09	3,66	25,45
determinado	49,02	3,73	25,56

IR: $\bar{\nu}(\text{C=O})=1670$ e 1720 cm^{-1}

R.M.N. ($\text{DMSO } d_6$): δ = 2,2 (3H,s); 5,0 (2H,s); 8,8 (1H,d); 9,0 (1H,d); 13,8 (pico permutável com CF_3COOD).

Exemplo 7:

2-(Etoximetil)-7-hidroxipteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no exemplo 1 a partir de 2,1 g (0,0136 mol) de 3-amino-5-hidroxi-pirazino-2-carboxamida (preparada de acordo com E.C. Taylor e col., J. Org. Chem. 1975, 40, 2341), de 14,0 g (0,068 mol) de ortoetoxiacetato de trietilo e de 14,0 ml de anidrido acético. Rdt: 1,2 g (40%), $F=255-256^\circ\text{C}$ (metanol-N,N-dimetilformamida)

Análise centesimal: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ (M=222,20)

	C %	H %	N %
calculado	48,65	4,54	25,21
determinado	48,88	4,56	25,14

IR: $\bar{\nu}(\text{C=O})=1640$ e 1690 cm^{-1}

R.M.N. ($\text{DMSO } d_6$): δ = 1,1 (3H,t); 3,5 (2H,q); 4,3 (2H,s); 7,9 (1H,s); 12,7 (2H,pico aumentado).

Exemplo 8:

2-(Acetoximetil)-7-hidroxipteridin-4(3H)-ona

Obtida como no exemplo 1 a partir de 5,0 g (0,0324 mol) de 3-amino-5-hidroxi-pirazina-2-carboxamida, de 29,5 g (0,134 mol) de ortoacetoxiacetato de trietilo e de 9,5ml de anidrido acético. Duração de refluxo 1 hora 45 min. Rdto: 3,8 g (50%), F > 300°C (etanol-N,N-dimetilformamida).

Análise centesimal: $C_9H_8N_4O_4$ (M=236,19)

	C %	H %	N %
calculado	45,77	3,41	23,72
determinado	45,79	3,65	23,84

IR: $\bar{\nu}(C=O)=1625,1690$ e 1735cm^{-1}

R.M.N. (DMSO d_6): $\delta = 2,2$ (3H,s); 5,0 (2H,s); 7,9 (1H,s); 12,9 (2H,pico permutável com CF_3COOD).

Exemplo 9:

2-(Fenoximetil)pteridin-4(3H)-ona

a) 4-Amino-2-(fenoximetil)pteridina

Obtida como no parágrafo c do exemplo 2 a partir de 3,0 g (0,025 mol) de 3-aminopirazino-2-carbonitrilo e de 3,8 g (0,025 mol) de 2-fenoxiacetamidina (preparada de acordo com C.Djerassi e C.R. Scholz, J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 1688) em 100 ml de etanol absoluto. Duração de refluxo: 4 horas. Rdto: 5,4 g (85%), F=202-204°C (etanol).

Análise centesimal: $C_{13}H_{11}N_5O$ (M=253,26)

	C %	H %	N %
calculado	61,65	4,38	27,65
determinado	61,28	4,22	27,37

R.M.N. (DMSO d_6): $\delta = 5,1$ (2H,s); 6,6-7,6 (5H,m); 8,4 (2H,pico permutável com CF_3COOD); 8,8 (1H,d); 9,0 (1H,d).

b) 2-(fenoximetil)pteridin-4(3H)-ona

Aquece-se lentamente a 90°C uma mistura de 4,0 g (0,016 mol) de 4-amino-2-(fenoximetil)pteridina e de 400 ml de soda cáustica e mantem-se a esta temperatura durante 2 horas. Após arrefecimento, acidifica-se a solução obtida com ácido acético até pH = 5,5. Separa-se o precipitado formado por filtração. Purifica-se por recristalização em etanol.

Rdto: 2,8g(70%), F=220-221°C

Análise centesimal: C₁₃H₁₀N₄O₂ (M=254,25)

	C %	H %	N %
calculado	61,41	3,96	22,04
determinado	61,44	3,97	22,08

IR: $\bar{\nu}(\text{C=O}) = 1690 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d₆): $\delta = 5,0(2\text{H}, \text{s}); 6,7-7,4(5\text{H}, \text{m}); 8,7(1\text{H}, \text{d}); 8,9(1\text{H}, \text{d}); 12,8$

(1H, pico permutável com CF₃COOD).

Exemplo 10:

2-(2,3-Diclorofenoxi)metil 7pteridin-4(3H)-ona

a) Cloridrato de 2-(2,3-diclorofenoxi)acetimidato de etilo

Obtido como no parágrafo a do exemplo 6, a partir de 219,8 g (1,086 mol) de (2,3-diclorofenoxi) acetonitrilo (preparado de acordo com R.W. Fuller e col., J. Med. Chem. 1973, 16, 101) e de 50,0 g (1,086 mol) de etanol absoluto em 1750 ml de éter. Duração de refluxo: 16 horas a 0°C.

Rdto: 293,5 g (95 %), F=167-169°C.

R.M.N. (DMSO d₆): $\delta = 1,3(3\text{H}, \text{t}); 4,3(2\text{H}, \text{q}); 5,1(2\text{H}, \text{s}); 6,6(1\text{H}, \text{s permutável com CF}_3\text{COOD}); 7,0-7,6(3\text{H}, \text{m}); 8,3(1\text{H}, \text{s permutável com CF}_3\text{COOD})$.

b) Cloridrato de 2-(2,3-diclorofenoxi)acetamidina

A uma solução arrefecida a 10°C, de 3,5 g (0,21 mol) de amoníaco em 100 ml de etanol absoluto, são adicio-



nados rapidamente 11,8 g (0,041 mol) de cloridrato de 2-(2,3-diclorofenoxi)acetimidato de etilo. Deixa-se o sistema reaccional em repouso durante 3 dias à temperatura ambiente. Após eliminação por filtração de algumas partículas em suspensão, concentra-se o sistema reaccional à secura a pressão reduzida. O resíduo sólido obtido é purificado por lavagem com éter e recristalização em isopropanol.

Rdto: 8,0g (75%), F=204,5-206,5°C.

Análise centesimal: $C_8H_9Cl_3N_2O$ (M=255,53)

	C %	H %	Cl %	N %
calculado	37,60	3,55	41,62	10,96
determinado	37,61	3,60	41,36	10,85

R.M.N. (DMSO $d_6 + D_2O$): δ = 5,1 (2H,s); 7,1 - 7,7 (3H,m)

c) 2-(2,3-Diclorofenoxi)acetamidina

Colocam-se em suspensão 8,0 g (0,031 mol) de cloridrato de 2-(2,3-diclorofenoxi)acetamidina uma solução de soda cáustica e extrai-se com clorofórmio. Concentra-se o extrato orgânico à secura a pressão reduzida. Lava-se o resíduo sólido com hexano e seca-se; Utiliza-se na fase seguinte sem outra purificação. Rdto: 6,7 g (98%), F=104-108°C.

d) 4-Amino-2-(2,3-diclorofenoxi)metil pteridina

Obtida operando como no parágrafo c do exemplo 2, a partir de 3,6 g (0,030 mol) de 3-aminopirazino-2-carbonitrilo e de 6,6 g (0,030 mol) de 2-(2,3-diclorofenoxi)acetamidina em 100 ml de etanol absoluto. Duração de refluxo: 14 horas.

Rdto: 8,1g (84%), F=216 - 218°C(etanol).

Análise centesimal: $C_{13}H_9Cl_2N_5O$ (M=322,15)

	C %	H %	Cl %	N %
calculado	48,47	2,82	22,01	21,74
determinado	48,38	2,86	22,10	21,81

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 5,2 (2H,s); 7,1 (3H,s); 8,3 (2H, pico permutável com CF_3COOD); 8,7(1H,d); 9,0(1H,d).

e) 2-(2,3-Diclorofenoxi)metil 7pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 9, a partir de 1,0 g (0,0031 mol) de 4-amino-2-(2,3-diclorofenoxi)metil 7pteridina em 35 ml de soda cáustica a 5%. Duração de aquecimento: 10 minutos sob refluxo

Rdto: 0,5 g (50 %), F=219 - 220,5°C(etanol).

Análise centesimal: $C_{13}H_8Cl_2N_4O_2$ (M=323,14)

	C %	H %	Cl%	N%
calculado	48,32	2,50	21,94	17,34
determinado	48,53	2,53	21,99	17,49

IR: $\bar{\nu}(C=O)=1680cm^{-1}$

R.M.N. (DMSO₆+CF₃COOD): δ = 5,1 (2H,s); 7,1 (3H,s); 8,7 (1H,d); 8,9 (1H,d).

Exemplo 11:

2-(Benziloximetil)pteridin-4(3H)-ona

a) 4-Amino-2-(benziloximetil)pteridina

Obtida operando como no exemplo c do exemplo 2, a partir de 12,0 g (0,10 mol) de 3-aminopirazino-2-carbonitrilo e de 25,0 g (0,15 mol) de 2-(benziloxi)acetamidina (preparada de acordo com W. J. Haggerty Jr. e W.J. Rost, J. Pharm.Sci. 1969,58, 50) em 400 ml de etanol absoluto. Duração de refluxo: 4 horas, Rdt: 15,4 g (58%), F=112-114°C. Obteve-se uma amostra analítica por recristalização em etanol, seguida de lavagem com ácido clorídrico diluído e finalmente recristalização em acetato de etilo.

F=131-133°C.

Análise centesimal: $C_{14}H_{13}N_5O$ (M=267,29)

	C %	H %	N %
calculado	62,91	4,90	26,20
determinado	62,74	4,79	26,22

R.M.N. (DMSO d₆): δ = 4,6 (2H,s); 4,7 (2H,s); 7,1-7,6 (5H,m); 8,3 (2H, pico permutável com CF₃COOD); 8,8 (1H,d); 9,0 (1H,d).

b) 2-(Benziloximetil)pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 9, a partir de 10,0g (0,037 mol) de 4-amino-2-(benziloxi-metil)pteridina bruta em 300 ml de soda cáustica a 5%. Duração do aquecimento: 2 horas a 80°C. Rdt: 8,2 g (83%), F=157-159°C (etanol).

Análise centesimal: C₁₄H₁₂N₄O₂ (M=268,28)

	C %	H %	N %
calculado	62,68	4,51	20,88
determinado	62,85	4,39	21,15

IR: $\bar{\nu}(\text{C=O}) = 1680 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d₆): δ = 4,5 (2H,s); 4,6 (2H,s); 7,1-7,6 (5H,m); 8,8 (1H,d); 8,9 (1H,d); 12,7 (1H, pico permutável com CF₃COOD)

Exemplo 12:

2-(Metoximetoximetil)pteridin-4(3H)-ona

a) 2-(Metoximetoxi)acetimidato de metilo

Obtido operando como no parágrafo a do exemplo 2, a partir de 286,8g (2,84 mol) de metoximetoxiacetonitrilo (preparado de acordo com D.J. Loder e W.M. Bruner, Patente U. S. 2.398,757; C.A. 1946, 40, 3774) e de 6,5 g (0,284 átomos grama) de sódio em 1430 ml de metanol. Duração da reação: 2 dias Rdto = 302,6 g (80%), Eb₁₅ = 62-65°C.

R.M.N. (CDCl₃): δ = 3,3 (3H,s); 3,7 (3H,s); 3,9 (2H,s); 4,6 (2H,s); 7,7 (1H, pico permutável com D₂O).

b) 2-(Metoximetoxi)acetamida

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 2, a partir de 20,0 g (0,15 mol) de 2-(metoximetoxi)acetimidato de metilo e de 13,0 g (0,75 mol) de amoníaco em 400 ml de etanol absoluto. Duração de reação: 2 dias: Rdt: 18,0 g (quantitativo).

R.M.N. (CDCl₃+D₂O): δ = 3,4 (3H,s); 4,0 (2H,s); 4,6 (2H,s).

c) 4-Amino-2-(metoximetoximetil)pteridina

Obtida operando como no parágrafo c do exem-



plo 2, a partir de 12,0 g (0,10 mol) de 3-aminopirazino-2-carbo-
nitrilo e de 18,0 g (0,15 mol) de 2-(metoximetoxi) acetamidina
em 400 ml de etanol absoluto. Duração de refluxo: 4 horas. Rdt:
15,9 g (71%)

F=129-131°C(etanol)

Análise centesimal: $C_9H_{11}N_5O_2$ (M=221,22)

	C %	H %	N %
calculado	48,86	5,01	31,66
determinado	49,02	5,20	31,61

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 3,3 (3H,s); 4,5 (2H,s); 4,7 (2H,s); 8,2 (2H, pi-
co permutável com CF_3COOD); 8,7 (1H,d); 8,9 (1H,d).

d) 2-(Metoximetoximetil)pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no parágrafo d do exem-
plo 2 a partir de 5,3 g (0,024 mol) de 4-amino-2-(metoximetoxi-
metil)pteridina em 250 ml de soda cáustica a 5%. Duração do aque-
cimento: 2 horas a 80°C

Rdt: 2,2 g (41%), F=161-163°C (etanol)

Análise centesimal: $C_9H_{10}N_4O_3$ (M=222,20)

	C %	H %	N %
calculado	48,65	4,54	25,21
determinado	48,38	4,52	24,92

IR: $\bar{\nu}(C=O)=1680cm^{-1}$

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 3,2 (3H,s); 4,4 (2H,s); 4,7 (2H,s); 8,7 (1H,d);
8,9 (1H,d); 12,6 (1H, pico permutável com $CF_3(COOD)$).

Exemplo 13:

2-(Isopropoximetil)pteridin-4(3H)-ona

a) 2-Isopropoxiacetamidina

Obtida operando como no parágrafo b do exem-
plo 2, a partir de 14,7 g (0,112 mol) de 2-isopropoxiacetimididi-
dato de metilo (preparado de acordo com F.C. Schaefer e G.A.
Peters, J. Org. Chem. 1961, 26, 412) e de 9,5 g (0,56 mol) em
amoníaco em 300 ml de etanol absoluto. Duração da reacção: 2 dias

Rdto: 13,0 g (quantitativo).

b) 4-Amino-2-(isopropoximetil)pteridina

Obtida operando como no parágrafo c do exemplo 2, a partir de 8,8 g (0,073 mol) de 3-aminopirazino-2-carbonitrilo e de 13,0 g (0,11 mol) de 2-isopropoxiacetamidina em 295 ml de etanol absoluto. Duração de refluxo: 4 horas.

Rdt: 4,5 g (28%), F=139-141°C (acetato de etilo).

Análise centesimal: $C_{10}H_{13}N_5O$ (M=219,25)

	C %	H %	N %
calculado	54,78	5,98	31,94
determinado	54,88	6,17	31,83

R.M.N. ($CDCl_3$): δ = 1,3 (6H,d); 3,8 (1H,septupletto); 4,7 (2H,s); 8,2 (2H, pico permutável com CF_3COOD); 8,6 (1H,d); 9,0 (1H,d).

c) 2-Isopropoximetil)pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no parágrafo d do exemplo 2, a partir de 4,5 g (0,0205 mol) de 4-amino-2-(isopropoximetil)pteridina em 150 ml de soda cáustica a 5%. Duração de refluxo: 2 horas a 80°C.

Rdt: 3,0g (66%), F=198-199°C (etanol).

Análise centesimal: $C_{10}H_{12}N_4O_2$ (M=220,23)

	C %	H %	N %
calculado	54,54	5,49	25,44
determinado	54,24	5,20	25,29

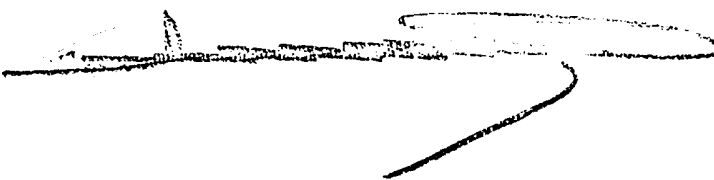
IR: $\bar{\nu}(C=O)=1690cm^{-1}$

R.M.N. ($CDCl_3$): δ = 1,3 (6H,d); 3,8 (1H,septupletto); 4,6 (2H,s); 8,7 (1H,d); 8,9 (1H,d); 10,0 (1H, pico permutável com CF_3COOD).

Exemplo 14:

2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)metil)pteridin-4(3H)-ona

a) (2,2,2-trifluoroetoxi)acetonitrilo



Solubilizam-se em 100 g (1,0 mol) de 2,2,2-trifluoroetanol a uma temperatura próxima de 50°C, 26,4 g (0,40 mol) de soda cáustica a 85%. Após arrefecimento a 25°C, adicionam-se gota a gota 37,8 g (0,50 mol) de cloroacetoneitrilo. A temperatura sobe lentamente até 40°C e ocorre a precipitação. Leva-se em seguida o sistema reaccional progressivamente a 60°C; em seguida adicionam-se 300 ml de heptano, e em seguida leva-se a refluxo. Todos os vapores são condensados por meio de um aparelho de Dean-Stark. A fase inferior de condensado é separada por decantação e destilada à pressão atmosférica.

Rdt: 19,6g (28%), Eb=125-140°C.

R.M.N. (CDCl₃): δ = 3,9 (2H,q); 4,4 (2H,s)

b) 2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)acetimidato de metilo

Obtida operando como no parágrafo a do exemplo 2, a partir de 19,6 g (0,141 mol) de 2,2,2-trifluoroetoxi) acetoneitrilo e de 0,3 g (0,013 átomos grama) de sódio em 95 ml de metanol. Duração da reacção: 24 horas.

Rdt: 15,6 g (65%), Eb₁₅=44-47°C.

R.M.N. (CDCl₃): δ = 3,8 (3H,s); 3,9 (2H,q); 4,0 (2H,s); 7,7 (1H, pico permutável com D₂O).

c) 2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)acetamidina

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 2 a partir de 15,6 g (0,091 mol) de (2,2,2-trifluoroetoxi) acetimidato de metilo e de 7,7 g (0,455 átomos grama) de amoníaco em 225 ml de etanol absoluto.

Duração da reacção: 24 horas Rdto: 14,2 g (quantitativo).

d) 4-Amino-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)metil 7pteridina

Obtida operando como no parágrafo c do exemplo 2, a partir de 7,2 g (0,060 mol) de 3-aminopirazino-2-carbonitrilo e de 14,2 g (0,091 mol) de 2-(2,2,2-trifluoroetoxi) acetamidina em 230 ml de etanol absoluto. Duração de refluxo: 7 horas. Rdto: 6,5 g (42%), F=145-147°C (acetato de etilo).

Análise centesimal: $C_9H_8F_3N_5O$ (M=259,19)

	C %	H %	F %	N %
calculado	41,71	3,11	21,99	27,02
determinado	41,92	2,96	21,78	26,93

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 4,2 (2H,q); 4,6 (2H,s); 8,3 (2H, pico permutável com CF_3COOD); 8,7 (1H,m); 9,0 (1H,m).

e) 2-/(2,2,2-Trifluoroetoxi)metil /pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 2, a partir de 5,0 g (0,0193 mol) de 4-amino-2-/(2,2,2-(trifluoroetoxi)metil /pteridina em 105 ml de soda cáustica a 5%. Duração do aquecimento: 1 hora e 30 min a 80°C.

Rdt: 2,5 g (50%), F=165-167°C (acetato de etilo).

Análise centesimal: $C_9H_7F_3N_4O_2$ (M=260,18)

	C %	H %	F %	N %
calculado	41,55	2,71	21,91	21,53
determinado	41,53	2,68	21,78	21,32

IR: $\bar{\nu}(C=O)=1690\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d_6 + CF_3COOD): δ = 4,2 (2H,q); 4,6 (2H,s); 8,7 (1H,d); 8,9 (1H,d).

Exemplo 15:

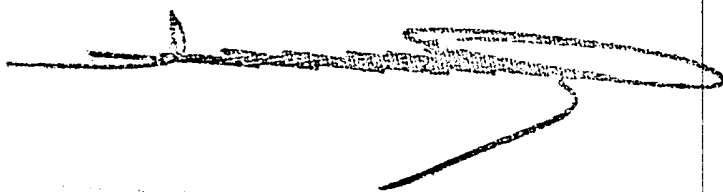
2-/(4-Clorofenoxi)metil /pteridin-4(3H)-ona

a) 4-Amino-2-/(4-clorofenoxi)metil /pteridina

Obtida operando como no parágrafo c do exemplo 2, a partir de 10,7 g (0,089 mol) de 3-aminopirazino-2-carbonitrilo e de 24,5 g (0,133 mol) de 2-(4-clorofenoxi)acetimidina (preparada de acordo com C. Djerassi e C.R. Scholz, Patente U.S. 2, 517 468; C.A. 1951, 45, 661f) em 320 ml de etanol absoluto. Duração de refluxo: 7 horas.

Rdto: 21,5 g (84%), F=246-248°C (N,N-dimetilformamida).

Análise centesimal: $C_{13}H_{10}ClN_5O$ (M=287,71)



	C %	H %	Cl %	N %
calculado	54,27	3,50	12,32	24,34
determinado	54,25	3,50	12,37	24,33

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 5,1 (2H,s); 6,9 (2H,d); 7,3 (2H,d); 8,3 (2H, pico permutável com CF_3COOD); 8,7 (1H,d); 9,0 (1H,d).

b) 2-/(4-Clorofenoxi)metil 7pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 9, a partir de 17,5 g (0,0608 mol) de 4-amino-2-/(4-clorofenoxi)metil 7pteridina bruta em 1750 ml de soda cáustica a 5%. Duração do aquecimento: 1 hora e 30 minutos em refluxo.

Rdto: 8,7 g (50 %), F=267-269°C (etanol-N,N-dimetilformamida).

Análise centesimal: $C_{13}H_9ClN_4O_2$ (M=288,69)

	C %	H %	Cl %	N %
calculado	54,09	3,14	12,28	19,41
determinado	54,04	2,94	12,42	19,20

IR: $\bar{\nu}(C=O)=1675\text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (CF_3COOD): δ = 5,5 (2H,s); 7,1 (2H,d); 7,4 (2H,d); 9,2 (1H,d); 9,3 (1H,d).

Exemplo 16:

2-/(3,4-Diclorofenoxi)metil 7pteridin-4(3H)-ona

a) 2-(3,4-Diclorofenoxi)acetimidato de metilo

Adicionam-se 30,3 g (0,150 mol) de (3,4-diclorofenoxi)acetonitrilo (preparado de acordo com R.W.Fuller e col., J. Med. Chem. 1973, 16, 101) à uma solução de metilato de sódio em metanol, obtida por reacção de 0,34 g (0,015 átomo grama) de sódio em 300 ml de metanol. Agita-se o sistema reaccional durante 36 horas à temperatura ambiente. Neutraliza-se em seguida o metilato de sódio com uma corrente de gás carbônico, e em seguida concentra-se o sistema reaccional à secura a pressão reduzida. Retoma-se o resíduo obtido com cloreto de metileno. Eliminam-se os produtos sólidos inorgânicos por filtração; concentra-se o filtrado orgânico à secura a pressão reduzida e recris

taliza-se o resíduo em éter isopropílico.

Rdto: 28,2 g (80%), F igual a 55-56°C.

b) 2-(3,4-Diclorofenoxi)acetamidina

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 2, a partir de 28,2 g (0,12 mol) de 2-(3,4-diclorofenoxi)acetamido de metilo e de 10,2 g (0,60 mol) de amoníaco em 480 ml de etanol absoluto. Duração da reacção: 3 dias: Rdto 26,3 g (quantitativo).

c) 4-Amino-2-/(3,4-diclorofenoxi)metil /pteridina

Obtida operando como no parágrafo c do exemplo 2, a partir de 9,6 g (0,080 mol) de 3-aminopirazino-2-carbonitrilo e de 26,3 g (0,12 mol) de 2-(3,4-diclorofenoxi)acetamidina em 250 ml de etanol absoluto.

Duração de refluxo: 3 horas.

Rdto: 18,0g(70%), F=261-263°C(etanol-N,N-dimetilformamida).

Análise centesimal: $C_{13}H_9Cl_2N_5O$ (M=322,15)

	C %	H %	Cl %	N %
calculado	48,47	2,82	22,01	21,74
determinado	48,50	2,85	22,31	21,65

R.M.N. (CF₃COOD): δ = 5,4 (2H,s); 6,9-7,6 (3H,m); 9,2 (2H,s).

d) 2-/(3,4-Diclorofenoxi)metil /pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 9, a partir de 15,0 g (0,0466 mol) de 4-amino-2-/(3,4-diclorofenoxi)metil /pteridina em 1500 ml de soda cáustica 5%.

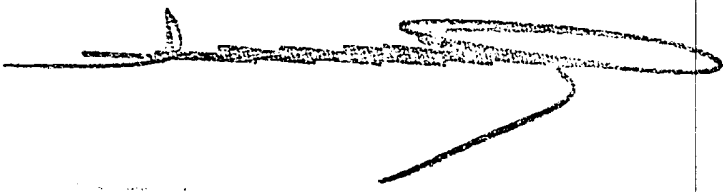
Duração de refluxo: 6 horas em refluxo.

Rdto: 10,0g (66%), F=285-287°C (etanol-N,N-dimetilformamida).

Análise centesimal: $C_{13}H_8Cl_2N_4O_2$ (M=323,14)

	C %	H %	Cl %	N %
calculado	48,32	2,50	21,94	17,34
determinado	48,55	2,51	21,91	16,89

IR: $\bar{\nu}$ (C=O) = 1690 cm⁻¹



R.M.N. (CF₃COOD): δ = 5,6 (2H,s); 7,0-7,7 (3H,m); 9,3 (1H,d); 9,4 (1H,d).

Exemplo 17:

2-(4-Metoxifenoxi)metil 7pteridin-4(3H)-ona

a) 2-(4-Metoxifenoxi)acetimidato de metilo

Obtida operando como no parágrafo a do exemplo 16, a partir de 27,3 g (0,167 mol) de (4-metoxifenoxi)acetonitrilo (preparado de acordo com K.J.S. Arora e col. J. Chem. Soc. C 1971, 2865) e de 0,38 g (0,0167 átomos grama) de sódio em 275 ml de metanol. Duração da reacção: 24 horas. Rdto: 23,9 g (73%), F=95-96°C (éter isopropílico).

b) 2-(4-Metoxifenoxi)acetimidina

A uma solução, mantida a 10°C, de 10,4 g (0,61 mol) de amoníaco em 480 ml de etanol absoluto, são adicionados 23,9 g (0,122 mol) de 2-(4-metoxifenoxi)acetamidato de metilo. Deixa-se o sistema reaccional em repouso durante 2 dias. à temperatura ambiente, e depois elimina-se o excesso de amoníaco com uma corrente de azoto. Utiliza-se a solução obtida na fase seguinte sem outra purificação.

c) 4-Amino-2-(4-metoxifenoxi)metil 7pteridina

Obtida operando como no parágrafo c do exemplo 2, a partir de 9,8 g (0,082 mol) de 3-aminopirazino-2-carbonitrilo e da solução anterior de 2-(4-metoxifenoxi)acetamidina em etanol absoluto. Duração de refluxo: 2 horas.

Rdto: 5,5g (24%), F=238-240°C (etanol-N,N-dimetilformamida).

Análise centesimal: C₁₄H₁₃N₅O₂ (M=283,29)

	C %	H %	N %
calculado	59,36	4,63	24,72
determinado	59,21	4,62	24,71

R.M.N. (DMSOd₆): δ = 3,7 (3H,s); 5,0 (2H,s); 6,9 (4H,s); 8,3 (2H, pico permutável com CF₃COOD); 8,8 (1H,d); 9,0 (1H,d).

d) 2-/(4-Metoxifenoxi)metil /pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 9, a partir de 5,5 g (0,0194 mol) de 4-amino-2-/(4-metoxifenoxi)metil /pteridina em 150 ml de soda cáustica a 5%. Retoma-se o sólido obtido em água com soda cáustica para purificação. A fase insolúvel é filtrada. Acidifica-se o filtrado com ácido acético até se obter um pH igual a 5,5. Isola-se o precipitado formado por filtração; finalmente recristaliza-se numa mistura de etanol e de N,N-dimetilformamida.

Rdto: 1,7g (31%), F=233-234°C.

Análise centesimal: $C_{14}H_{12}N_4O_3$ (M=284,27)

	C %	H %	N %
calculado	59,15	4,26	19,71
determinado	59,21	4,34	19,39

IR: $\bar{\nu}(C=O)=1690\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d_6): $\delta = 3,7(3H,s); 5,0(2H,s); 6,8(2H,d); 7,0(2H,d); 8,8(1H,d); 9,0(1H,d); 13,0(1H, \text{pico permutável com } CF_3COOD).$

Exemplo 18:

2-/(4-Metilfenoxi)metil /pteridin-4(3H)-ona

a) 4-Amino-2-/(4-metilfenoxi)metil /pteridina

Obtida operando como no parágrafo c do exemplo 2, a partir de 6,9 g (0,057 mol) de 3-aminopirazino-2-carbonitrilo e de 14,1 g (0,086 mol) 2-(4-metilfenoxi)acetamidina (preparado de acordo com C. Djerassi e C.R. Scholz, patente U. S. 2.517.468; C.A 1951, 45, 661f) em 350 ml de etanol absoluto. Duração de refluxo: 2 horas em refluxo.

Rdto: 2,6g (17%), F=225-227°C (acetona-etanol).

Análise centesimal: $C_{14}H_{13}N_5O$ (M=267,29)

	C %	H %	N %
calculado	62,91	4,90	26,20
determinado	63,22	4,93	26,23

R.M.N. (DMSO d_6): $\delta = 2,2(3H,s); 5,0(2H,s); 6,8(2H,d); 7,0(2H,d);$

8,3(2H, pico permutável com CF_3COOD); 8,8(1H,d); 9,0(1H,d).

b) 2-(4-Metilfenoxi)metil 7pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 9, a partir de 2,5 g (0,0094 mol) de 4-amino-2- $\bar{\text{C}}$ (4-metilfenoxi)metil 7pteridina em 68,1 ml de soda cáustica a 5%. Duração do aquecimento: 3 horas de 15 a 85°C. Rdto: 1,3g (52%), F=232-233°C (etanol-N,N-dimetilformamida).

Análise centesimal: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ (M=268,28)

	C %	H %	N %
calculado	62,68	4,51	20,88
determinado	62,89	4,54	21,29

IR: $\bar{\nu}(\text{C=O})=1690 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 2,2(3H,s); 5,0(2H,s); 6,9(2H,d); 7,1(2H,d); 8,8(1H,d); 9,0(1H,d); 12,9(1H, pico permutável com CF_3COOD).

Exemplo 19:

2-(Benziltiometil)pteridin-4(3H)-ona

a) 4-Amino-2-(benziltiometil)pteridina

Leva-se a refluxo durante 2 horas uma suspensão de 2,3 g (0,019 mol) de 3-aminopirazino-2-carbonitrilo e de 5,2g (0,029 mol) de 2-(benziltio)acetamidina (preparada de acordo com J.M.Mc Manus, J.Heterocycl. Chem.1968, 5, 137) em 150 ml de etanol absoluto. Após arrefecimento, concentra-se a solução obtida à secura a pressão reduzida. Lava-se o resíduo com éter isopropílico e seca-se a pressão reduzida. Obtém-se um sólido amorfo que se utiliza na fase seguinte sem outra purificação. Rdto: 5,4g (quantitativo)

b) 2-(Benziltiometil)pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 9, a partir de 5,4g (0,019 mol) de 4-amino-2-(benziltiometil)pteridina em 400ml de soda cáustica a 5%. Duração de refluxo, a 85°C.

Rdto: 1,7g (31%), F=224-226°C (etanol-N,N-dimetilformamida).

Análise centesimal: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$ (M=284,34)

	C %	H %	N %	S %
calculado	59,14	4,25	19,70	11,28
determinado	58,92	4,35	20,02	11,10

IR: $\bar{\nu}(\text{C=O})=1690 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 3,6(2H,s permutável com CF_3COOD); 3,9(2H,s); 7,0-7,5(5H,m); 8,8(1H,d); 9,0(1H,d); 12,8(1H, pico permutável com CF_3COOD).

Exemplo 20:

2-(Etoximetil)-6-metilpteridina-4(3H)-ona

a) 2-Etoxiacetimidato de etilo

Adiciona-se gota a gota uma solução de 604 g (8,0 mol) de cloroacetonitrilo em 1200 ml de etanol absoluto a uma solução, mantida a 80°C de etilato de sódio em etanol, obtida a partir de 193,2 g (8,4 átomos grama) de sódio e de 4 l de etanol absoluto. Deixa-se o sistema reaccional voltar a temperatura ambiente; agita-se durante 2 dias. Neutraliza-se em seguida o excesso de etilato de sódio com uma corrente de gás carbônico. Elimina-se o precipitado formado por filtração e lava-se com éter. Juntam-se o filtrado e a solução etérea de lavagem e concentram-se a pressão reduzida. Forma-se um novo precipitado que é eliminado por filtração. Destila-se o filtrado a pressão reduzida.

Rdto: 597,6g (57%), $E_{b_{15-24}} = 47-52^{\circ}\text{C}$.

R.M.N. ($\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOD}$): $\delta = 1,1(3\text{H}, \text{t}); 1,2(3\text{H}, \text{t}); 3,4(2\text{H}, \text{q}); 3,7(2\text{H}, \text{s}); 4,1(2\text{H}, \text{q})$.

b) 2-Etoxiacetamidina

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 17, a partir de 29,4 g (0,224 mol) de 2-etoxiacetimidato de etilo e de 21,2 g (1,24 mol) de amoníaco em 590 ml de etanol absoluto.

c) 4-Amino-2-(etoximetil)-6-metilpteridina

Leva-se a refluxo durante 2 horas uma suspensão de 15,1 g (0,113 mol) de 3-amino-6-metilpirazino-2-carbonitrilo (preparado de acordo com E.C. Taylor e col., J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 6413) na solução etanólica anterior de 2-etoxiacetamidina. Após arrefecimento, concentra-se a secura a solução obtida a pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por lavagem com acetona e recristalização numa mistura de acetona e de éter isopropílico.

Rdto: 8,4g (34%), F=166-168°C.

Análise centesimal: $C_{10}H_{13}N_5O$ (M=219,25)

	C %	H %	N %
calculado	54,78	5,98	31,94
determinado	54,64	6,02	32,10

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 1,1 (3H, t); 2,6 (3H, s); 3,6 (2H, s); 8,0 (2H, pico permutável com CF_3COOD); 8,9 (1H, s).

d) 2-(Etoximetil)-6-metilpteridin-4(3H)-ona

Leva-se lentamente a 85°C uma suspensão de 7,4 g (0,0338 mol) de 4-amino-2-(etoximetil)-6-metilpteridina em 148 ml de soda cáustica a 5% e mantem-se a esta temperatura durante 2 horas. Adicionam-se em seguida 592 ml de soda cáustica a 5% e continua-se o aquecimento a 185°C durante 1 hora. Após arrefecimento acidifica-se a solução obtida com ácido acético até se obter um pH igual a 5,5, e em seguida extrai-se com cloreto de metileno. Secam-se os extractos orgânicos em sulfato de sódio e concentram-se à secura a pressão reduzida. Recristaliza-se o resíduo sólido em acetona na presença de Norit.

Rdto: 4,9g (66%), F=181-183°C.

Análise centesimal: $C_{10}H_{12}N_4O_2$ (M=220,23)

	C %	H %	N %
calculado	54,54	5,49	25,44
determinado	54,39	5,49	25,22

IR: $\bar{\nu}(C=O) = 1670 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 1,2 (3H, t); 2,6 (3H, s); 3,6 (2H, q); 4,4 (2H, s); 8,8 (1H, s); 13,8 (1H, pico permutável com CF_3COOD).

Exemplo 21:

2-/(2-Acetoxietoxi)metil 7pteridin-4(3H)-ona

a) 2-(2-Hidroxietoxi)acetimidato de etilo

Adicionam-se 55,7 g (0,389 mol) de (2-acetoxi)acetonitrilo (preparado de acordo com S.W. Schneller e col.,

Croat. Chem. Acta 1986, 59, 307) a uma solução, mantida a 10°C, de etilato de sódio em etanol, obtida a partir de 0,89 g (0,0389 átomos grama) de sódio e de 560 ml de etanol absoluto. Deixa-se o sistema reaccional voltar à temperatura ambiente; prossegue-se a agitação durante 3 dias. Neutraliza-se em seguida o excesso de etilato de sódio com uma corrente de gás carbônico. Elimina-se o precipitado formado por filtração e lava-se com éter. O filtrado e a solução etérea de lavagem são combinados e concentrados a pressão reduzida a 30°C. Retoma-se o resíduo obtido com 800 ml de éter. Por arrefecimento, forma-se um novo precipitado que é eliminado por filtração. Concentra-se o filtrado a pressão reduzida a uma temperatura inferior a 30°C. Utiliza-se o líquido obtido na fase seguinte sem outra purificação.

R.M.N. (CDCl₃+D₂O): δ = 1,3 (3H,t); 3,3-3,9 (4H,m); 3,9 (2H,s); 4,2 (2H,q).

b) 2-(2-Hidroxietoxi)acetamidina

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 17, a partir de 39,2 g (0,266 mol) de 2-(2-hidroxietoxi)acetimidato de etilo e de 22,6 g (1,33 mol) de amoníaco em 1080 ml de etanol absoluto.

c) 4-Amino-2-(2-hidroxietoxi)metil PTERIDINA

Obtida operando como no parágrafo c do exemplo 2, a partir de 16,0 g (0,133 mol) de 3-aminopirazino-2-carbonitrilo e da solução precedente de 2-(2-hidroxietoxi)acetamidina em etanol absoluto. Duração do refluxo 2 horas e 30 minutos. Rdto: 20,5 g (70%), F=149-151°C (etanol). Obteve-se uma amostra analítica por recristalização numa mistura de acetona e de etanol F=159-161°C.

Análise centesimal: C₉H₁₁N₅O₂ (M=221,22)

	C %	H %	N %
calculado	48,86	5,01	31,66
determinado	48,83	5,02	31,32

R.M.N. (DMSO d₆): δ = 3,6 (4H,s); 4,5 (2H,s); 4,9 (1H, pico permutável com CF₃COOD); 8,3 (2H, pico permutável com CF₃COOD); 8,8 (1H,d); 9,0 (1H,d).

d) 2-/(2-Acetoxietoxi)metil 7pteridin-4(3H)-ona

Leva-se progressivamente a 85°C uma solução de 10,0 g (0,0452 mol) de 4-amino-2-/(2-hidroxietoxi)metil 7pteridina em 350 ml de soda cáustica a 5% e mantém-se a esta temperatura 1 hora e 30 minutos. Após arrefecimento, acidifica-se a solução obtida com ácido acético até se obter um pH igual a 5,5, e em seguida concentra-se à secura a pressão reduzida. Retoma-se o resíduo em 500 ml de isopropanol. Elimina-se a parte inorgânica insolúvel por filtração. Concentra-se a solução isopropanólica à secura a pressão reduzida. Adicionam-se ao resíduo sólido 250 ml de anidrido acético e leva-se esta mistura a refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento, eliminam-se os sais inorgânicos por filtração; concentra-se o filtrado à secura a pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por 4 recristalizações sucessivas em etanol na presença de Norit.

Rdto: 1,2g (10%). F=157-159°C.

Análise centesimal: $C_{11}H_{12}N_4O_4$ (M=264,24)

	C %	H %	N %
calculado	50,00	4,58	21,20
determinado	50,05	4,75	21,08

IR: $\bar{\nu}(C=O)=1690$ e 1720 cm^{-1}

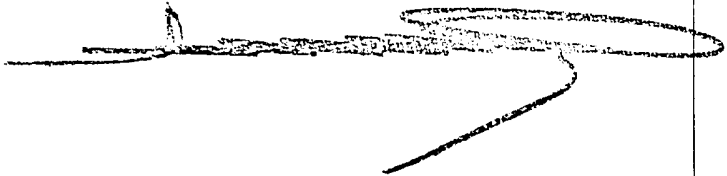
R.M.N. (DMSO d_6): $\delta = 2,0$ (3H,s); 3,7-4,0 (2H,m); 4,1-4,4 (2H,m); 4,5 (2H,s); 8,8 (1H,d); 9,0 (1H,d); 12,6 (1H, pico permutável com CF_3 COOD).

Exemplo 22:

2-/(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil 7pteridin-4(3H)-ona

a) Cloridrato de 2-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)aceti de etilo

Obtida operando como no parágrafo e do exemplo 6, a partir de 30,4 g (0,130 mol) de (4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)acetoneitrilo (preparado de acordo com W.S. Marshall e col., J. Med. Chem. 1987, 30, 682) e de 6,6 g (0,134mol)



de etanol absoluto em 500 ml de éter. Duração da reacção: 16 horas. Após ter lançado o sistema reaccional em 1 l de éter, isola-se o produto da reacção por filtração.

Rdto: 40,0g (97%), F=157-159°C.

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 0,9 (3H,t); 1,1-1,9 (2H,m); 1,4 (3H,t); 2,4-2,9 (2H,m); 2,6 (3H,s); 4,6 (2H,q); 5,3 (2H,s); 6,7 (1H,d); 7,8 (1H,d); 10,8 (2H, pico permutável com CF_3COOD); 12,8 (1H,s permutável com CF_3COOD).

b) 2-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)acetimidato de etilo

A uma suspensão de 40,0 g (0,127 mol) de clo-
ridrato de 2-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)acetimidato de
etilo em 1 l de clorofórmio, são adicionados 10,2 g (0,121 mol)
de bicarbonato de sódio e agita-se esta mistura durante 1 hora.
Elimina-se o sólido por filtração e concentra-se o filtrado à
secura a pressão reduzida. Extrai-se o resíduo obtido com uma
mistura de 100 ml de hexano e de 100 ml de éter isopropílico
sob refluxo. Este extracto, concentrado a pressão reduzida, é
recristalizado em hexano.

Rdt: 25,0g (70%), F=50-52°C.

R.M.N. ($CDCl_3 + D_2O$): δ = 1,0 (3H,t); 1,1-1,9 (2H,m); 1,4 (3H,t); 2,6
(3H,s); 2,7 (2H,t); 4,3 (2H,q); 4,7 (2H,s); 6,3 (1H,d); 7,6 (1H,d);
12,7 (1H,s parcialmente permutado).

c) 2-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)acetamidina

Obtida operando como no parágrafo b do exem-
plo 17, a partir de 25,0 g (0,0895 mol) de 2-(acetil-3-hidroxi-
-2-propilfenoxi)acetimidato de etilo e de 7,6 g (0,45 mol) de
amoníaco em 300 ml de etanol absoluto.

d) 2-(4-Acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)metil 7-4-aminopteri-
dina

Obtida operando como no parágrafo c do exem-
plo 2, a partir de 3,6 g (0,030 mol) de 3-aminopirazino-2-car-
bonitrilo e da solução precedente de 2-(4-acetil-3-hidroxi-2-
-propilfenoxi)acetamidina em etanol absoluto. Duração de reflu-
xo: 6 horas. Rdto: 3,2 g, F= 178-180°C (etanol-N,N-dimetilforma-

mida).

Obteve-se uma amostra analítica por recristalização suplementar numa mistura de etanol e de N,N-dimetilformamida.

F=179-181°C.

Análise centesimal: $C_{18}H_{19}N_5O_3$ (M=353,38)

	C %	H %	N %
calculado	61,18	5,42	19,82
determinado	60,96	5,59	19,99

IR: $\bar{\nu}(C=O)=1640\text{cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 0,9 (3H,t); 1,1-1,9 (2H,m); 2,5 (3H,s); 2,5-2,9 (2H,m); 5,2 (2H,s); 6,6 (1H,d); 7,7 (1H,d); 8,3 (2H, pico permutável com CF_3COOD); 8,8 (1H,d); 9,0 (1H,d); 13,9 (1H, pico permutável com CF_3COOD).

e) 2-/(4-Acetil-2-hidroxi-3-propilfenoxi)metil 7pteridin-4(3H)-ona

Obtida operando como no parágrafo d do exemplo 2, a partir de 1,6 g (0,0045 mol) de 2-/(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoximetil 7-4-aminopteridina em 32 ml de soda cáustica a 5%. Duração de refluxo: 1 hora a 90°C.

Rdto: 1,0 g (63%), F=224-226°C (etanol-N,N-dimetilformamida).

Análise centesimal: $C_{18}H_{18}N_4O_4$ (M=354,37)

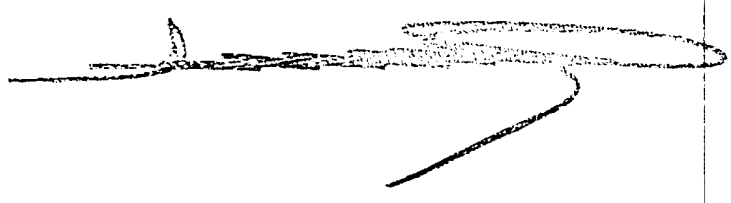
	C %	H %	N %
calculado	61,01	5,12	15,81
determinado	61,12	5,23	15,89

IR: $\bar{\nu}(C=O)=1670$ e 1690cm^{-1}

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 0,9 (3H,t); 1,0-2,0 (2H,m); 2,4-2,9 (2H,m); 2,5 (3H,s); 5,2 (2H,s); 6,7 (1H,d); 7,7 (1H,d); 8,8 (1H,d); 8,9 (1H,d); 12,8 (1H,s permutável com CF_3COOD); 13,0 (1H, pico permutável com CF_3COOD).

Exemplo 23:

7-Hidroxi-2-(hidroximetil)pteridin-4(3H)-ona



Leva-se a refluxo durante 4 horas uma mistura 4,0g (0,0169mol) de 2-(acetoximetil)-7-hidroxipteridin-4(3H)-ona, de 1,2g (0,0214 mol de potassa cáustica e de 5 ml de água em 80ml de etanol. Após arrefecimento, filtra-se o sistema reaccional. Lava-se o sólido assim obtido com 30 ml de etanol e retoma-se em 160 ml de água. Clarifica-se a solução turva obtida por filtração e acidifica-se com ácido acético até pH=3,6. Isola-se o precipitado formado por filtração. Purifica-se por lavagem com éter e recristalização numa mistura de etanol e de N,N-dimetilformamida. Rdto: 2,0g (61%), F>300°C.

Análise centesimal: $C_7H_6N_4O_3$ (M=194,15)

	C %	H %	N %
calculado	43,31	3,12	28,86
determinado	43,27	3,37	28,92

IR: $\bar{\nu}(C=O)=1640$ e 1675cm^{-1}

R.M.N. (DMSO d_6 +CF₃COOD): δ =4,4(2H,s); 7,9(1H,s).

Exemplo 24:

7-Hidroxi-2-(metoximetoximetil)pteridin-4(3H)-ona

a) 2-(Metoximetoxi)acetamidina

Obtida operando como no parágrafo b do exemplo 17, a partir de 14,4g (0,108 mol) de 2-(metoximetoxi)acetamida-to de metilo e de 7,6g (0,446 mol) de amoníaco em 146ml de metanol anidro.

Duração da reacção: 3 dias.

b) 4-amino-7-metoxi-2-(metoximetoximetil)pteridina

Obtida operando como no parágrafo c do exemplo 2, a partir de 11,2g (0,0725mol) de 3-amino-5-cloropirazino-2-carbonitrilo(preparado de acordo com E.C.Taylor e col. 1975, 40, 2341) e da solução precedente de 2-(metoximetoxi)acetamidina em metanol.

Duração de refluxo: 5 horas. Rdto: 13,2g (72%), F=193-195°C.

R.M.N. (DMSO d_6): δ =3,3(3H,s); 4,0(3H,s); 4,5(2H,s); 4,7(2H,s); 7,9(2H, pico permutável com CF₃COOD); 8,4(1H,s).

c) 4-amino-7-hidroxi-2-(metoximetoximetil)pteridina

A uma solução de 3,2g (0,080mol) de soda cáustica em 130ml de água, são adicionados 8,1g (0,0322mol) de 4-amino-7-metoxi-2-(metoximetoximetil)pteridina. Leva-se a solução obtida a 80°C durante 2 horas. Após filtração a quente, deixa-se a solução voltar à temperatura ambiente, depois acidifica-se com ácido acético.

O precipitado formado é isolado por filtração, Purifica-se por lavagem com água em seguida com acetona e recristaliza-se numa mistura de etanol e de N,N-dimetilformamida.

Rdt: 4,4g (58%), F=210-212°C

Análise centesimal: $C_9H_{11}N_5O_3$ (M=237,22)

	C %	H %	N %
calculado	45,57	4,67	29,52
determinado	45,30	4,53	29,56

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 3,3 (3H,s); 4,4 (2H,s); 4,7 (2H,s); 7,7 (2H, pico permutável com CF_3COOD); 7,9 (1H,s); 12,7 (1H, pico permutável CF_3COOD).

d) 7-Hidroxi-2-(metoximetoximetil)pteridin-4(3H)-ona

Adiciona-se 1,1 g (0,00464 mol) de 4-amino-7-hidroxi-2-(metoximetoximetil)pteridina a uma solução de 1,5 g (0,0267 mol) de potassa cáustica em 20 ml de água. Leva-se a mistura a refluxo durante 8 horas. Após arrefecimento, acidifica-se o meio reaccional com ácido clorídrico a 10% até se atingir um pH igual a 5,5. Separa-se o precipitado formado por filtração e lava-se com água. Extrai-se com uma mistura de 50 ml de etanol e de 60 ml de N,N-dimetilformamida sob refluxo. Este extracto, concentrado a pressão reduzida, é recristalizado numa mistura de etanol e de N,N-dimetilformamida.

Rdto: 0,2g (18%), F=224-226°C (etanol).

Análise centesimal: $C_9H_{10}N_4O_4$ (M=238,20)

	C %	H %	N %
calculado	45,38	4,23	23,52
determinado	45,15	4,11	23,59

IR: $\bar{\nu}(C=O) = 1625 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 3,3 (3H,s); 4,4 (2H,s); 4,7 (2H,s); 7,9 (1H,s); 12,8 (2H, pico permutável com CF_3COOD)

Exemplo 25:

2-(Etoximetil)pteridin-4(3H)-ona

a) 6-Amino-2-(etoximetil)pirimidin-4(3H)-ona

A uma solução, mantida a 0°C, de 75,7g (0,577 mol) de 2-etoxiacetimidato de etilo em 650 ml de etanol absoluto, faz-se borbulhar uma corrente de amoníaco, de modo a dissolver 39,1 g (2,30 mol). Deixa-se a solução obtida em agitação à temperatura ambiente durante 2 dias. Elimina-se em seguida o excesso de amoníaco com uma corrente de azoto. Adicionam-se ao meio reaccional 75,0 g (0,383 mol) de cloridrato de (1-etoxiformimidol)acetato de etilo (preparado de acordo com J. J. Ursprung, patente U.S. 3.337.579; C.A. 1968, 68, 68986K), e em seguida a cerca de 0°C, 27,3 g (0,401 mol) de etilato de sódio. Passados 15 minutos a 0°C, elimina-se o sólido em suspensão por filtração; agita-se o filtrado durante 24 horas à temperatura ambiente, e em seguida leva-se a refluxo durante 2 horas. Concentra-se esta solução por eliminação, por meio de um aparelho de Dean-Stark, de 425 ml de etanol; em seguida arrefece-se para -20°C. Separa-se o precipitado formado por filtração, lava-se com éter etílico. Seca-se o sólido obtido e utiliza-se na fase seguinte sem outra purificação. Rdto: 39,5 g (61%), F=224-226°C. Obteve-se uma amostra analítica por recristalização numa mistura de isopropanol e de éter isopropílico. F=228°C.

Análise centesimal: C₇H₁₁N₃O₂ (M=169,18)

	C %	H %	N %
calculado	49,70	6,55	24,84
determinado	49,90	6,21	24,59

IR: $\bar{\nu}(\text{C=O}) = 1610 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d₆): δ = 1,1 (3H,t); 3,5 (2H,q); 4,1 (2H,s); 4,9 (1H,s); 6,4 (2H,s) permutável com CF₃COOD; 11,2 (1H,s permutável com CF₃COOD).

b) 6-Amino-2-(etoximetil)-5-nitrosopirimidin-4(3H)-ona

Adicionam-se 17,7 g (0,256 mol) de nitrito de sódio a uma solução de 39,5 g (0,233 mol) de 6-Amino-2-(eto-

~~CONFIDENTIAL~~

ximetil)pirimidin-4(3H)-ona em 336 ml (0,336 mol) de soda cáustica 1N. Em seguida entre 0 e 5°C, adiciona-se gota a gota uma solução de 17,9 ml (0,320 mol) de ácido sulfúrico a 96% diluído em 179 ml de água. Isola-se o precipitado formado por filtração, imediatamente após o fim de adição. Lava-se o sólido obtido com água fria, e em seguida com éter etílico. Após secagem, utiliza-se na fase seguinte sem outra purificação. Rdto: 46,2 g (quantitativo), F=163-165°C.

Obteve-se uma amostra analítica por recristalização em metanol. F=166-167°C.

Análise centesimal: $C_7H_{10}N_4O_3$ (M=198,18).

	C %	H %	N %
calculado	42,42	5,09	28,27
determinado	42,57	5,08	28,40

IR: $\bar{\nu}(C=O)=1660\text{ cm}^{-1}$

R.M.N. (DMSO d_6): $\delta = 1,15(3H,t)$; $3,55(2H,q)$; $4,25(2H,s)$; $9,15(1H, \text{pico permutável com } CF_3COOD)$; $11,15(1H, \text{pico permutável com } CF_3COOD)$; $12,15(1H, \text{pico permutável com } CF_3COOD)$.

c) 2-(Etoximetil)pteridin-4(3H)-ona

Adiciona-se gota a gota uma solução de 19,1 g (0,11 mol) de ditionito de sódio em 88 ml de água, a uma suspensão mantida a 20°C, de 10,0 g (0,050 mol) de 6-amino-2-(etoximetil)-5-nitrosopirimidin-4(3H)-ona em 50 ml de água. Após agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente, adiciona-se ao sistema reaccional, sempre a 20°C, 47,9 g (0,33 mol) duma solução aquosa a 40% de glioxal. Continua-se a agitação durante 20 horas à temperatura ambiente. A solução obtida é em seguida extraída com cloreto de metileno. Os extractos orgânicos são secos em sulfato de sódio e concentrados à secua a pressão reduzida. Recristaliza-se o resíduo sólido em metanol na presença de Norit. Rdto: 6,5 g (63%), F=168-169°C. O produto é idêntico ao obtido no exemplo 1.

Exemplo 26:

2-(Etoximetil)pteridin-4(3H)-ona

a) 5,6-Diamino-2-(etoximetilo)pirimidin-4(3H)-ona

Introduz-se numa autoclave uma mistura de 12,4 g (0,063 mol) de 6-amino-2-(etoximetil)-5-nitroso-pirimidin-4(3H)-ona bruta, não lavada com água, e de 1 g de níquel de Raney em 430 ml de metanol. Fixa-se a pressão inicial de hidrogénio em 75 bars; agita-se a autoclave durante 2 horas à temperatura ambiente. Após desgaseificação, separa-se a fase insolúvel por filtração e lava-se com N,N-dimetilformamida. Concentram-se o filtrado e a solução de lavagem reunidos à secura a pressão reduzida. Lava-se o resíduo com éter etílico e recristaliza-se numa mistura de etanol e água. Rdt: 5,0g (43%), F=173-175°C.

R.M.N. (DMSO d_6): δ = 1,1 (3H,t); 3,5 (2H,q); 4,1 (2H,s); 5,9 (5H, pico permutável com CF_3COOD).

b) Hemimaleato de 5,6-diamino-2-(etoximetil)pirimidin-4(3H)-ona

Leva-se a refluxo uma mistura de 3,4 g (0,0185 mol) de 5,6-diamino-2-(etoximetil)pirimidin-4(3H)-ona, de 4,4 g (0,0379 mol) de ácido maleico, de 300 ml de etanol absoluto e de 100 ml de metanol. Elimina-se a pequena parte insolúvel por filtração a quente. Após arrefecimento, separa-se o precipitado formado por filtração; lava-se com éter etílico recristaliza-se em etanol absoluto.

Rdt: 2,0g (45%), F=192-194°C.

Análise centesimal: $C_7H_{12}N_4O_2, 1/2 (C_4H_4O_4)$ (M=242,235)

	C %	H %	N %
calculado	44,63	5,83	23,13
determinado	44,62	5,73	23,47

R.M.N. (DMSO d_6 + CF_3COOD): δ = 1,1 (3H,t); 3,45 (2H,q); 4,15 (2H,s); 6,15 (1H,s).

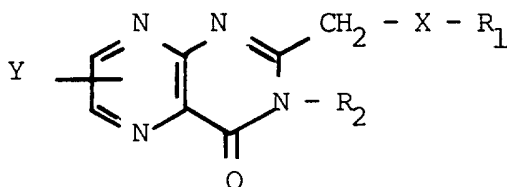
c) 2-(Etoximetil)pteridin-4(3H)-ona

Adicionam-se 3,5 g (0,024 mol) de uma solução aquosa a 40% de glioxal, a uma suspensão de 3,7 g (0,020 mol) de 5,6-diamino-2(etoximetil)pirimidin-4(3H)-ona em 30 ml de água. A mistura é levada progressivamente a refluxo e ali mantida durante 1 hora. Após adição de Norit, continua-se o refluxo durante ainda mais 10 minutos, e em seguida filtra-se o meio reaccional. Extrai-se a solução aquosa obtida com cloreto de metileno. Tratam-se estes extractos orgânicos como no parágrafo c do exemplo 25. Rdto: 2,5 g (61%), F=168-169°C. O produto é idêntico ao obtido no exemplo 1.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

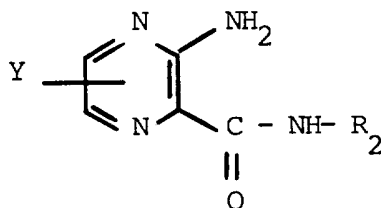
- 1ª -

Processo para a preparação de pteridin-4(3H)-onas com a fórmula

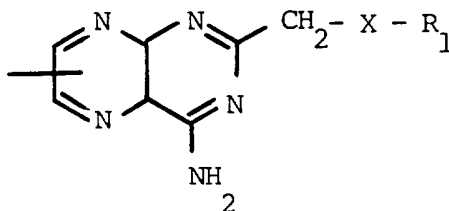


na qual X é um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre, Y é um átomo de hidrogénio, um radical alquilo inferior em particular um radical metilo, na posição 6 ou um grupo hidroxilo na posição 7, R₁ é um átomo de hidrogénio, um radical alquilo inferior, um radical fenilo substituído ou não, um radical benzilo, o grupo metoxi-metilo, o grupo acetilo, o grupo 2-acetoxietilo ou o

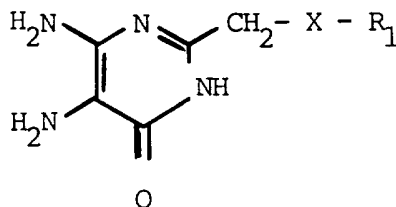
grupo 2,2,2-trifluoroetilo e R_2 é um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo inferior em particular um radical metilo, e dos seus sais de metais alcalinos farmacêuticamente aceitáveis, caracterizado por tratar uma 3-aminopirazino-2-carboxamida com a fórmula



com o ortoéster com a fórmula $R_1XCH_2C(OR_3)_3$ em que X, Y, R_1 e R_2 têm as significações anteriores, R_3 é um radical alquilo, ou quando R_2 for um átomo de hidrogênio, hidrolisar-se em água alcalinizada uma 4-aminopteridina com a fórmula



possuindo X, Y e R_1 as significações anteriores, ou quando Y e R_2 forem átomos de hidrogênio, tratar-se uma 5,6-diaminopirimidin-4(3H)-ona com a fórmula



com o glioxal, possuindo X e R_1 as significações anteriores.

- 2^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem pteridin-4(3H)-onas em que X é um átomo de oxigênio, Y é um átomo de hidrogênio ou um grupo hidróxilo na posição 7 e R₂ é um átomo de hidrogênio, e os seus sais de metais alcalinos farmacologicamente aceitáveis.

- 3^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem pteridin-4(3H)-onas em que R₁ é um radical alquilo inferior, o radical fenilo ou o radical benzilo, e os seus sais de metais alcalinos farmacologicamente aceitáveis.

- 4^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente a 2-(metoximetil)pteridin-4-(3H)-ona e os seus sais de metais alcalinos farmacologicamente aceitáveis.

- 5^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente a 2-(etoximetil)pteridin-4-(3H)-ona, e os seus sais de metais alcalinos farmacologicamente aceitáveis.

- 6^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente a 2-(propoximetil)pteridin-4(3H)-ona, e os seus sais de metais alcalinos farmacologicamente aceitáveis.

- 7^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente a 2-(fenoximetil)pteridin-4(3H)-ona, e os seus sais de metais alcalinos farmacologicamente aceitáveis.

- 8^a -

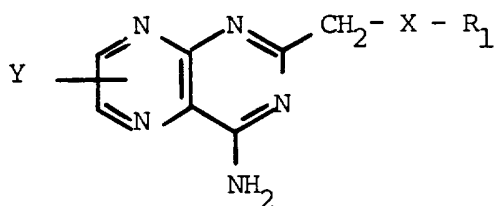
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente a 2-(benziloximetil)pteridin-4(3H)-ona, e os seus sais de metais alcalinos farmacêuticamente aceitáveis.

- 9^a -

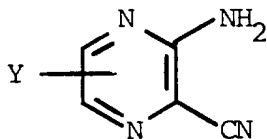
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente a 2-(etoximetil)-7-hidroxi-pteridin-4(3H)-ona, e os seus sais de metais alcalinos farmacêuticamente aceitáveis.

- 10^a -

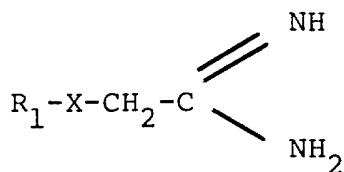
Processo para a preparação de compostos com a fórmula



na qual X, Y e R₁ têm as significações anteriores dadas na reivindicação 1, que são intermediários para o processo de preparação indicado na reivindicação 1, caracterizado por se condensar um 3-aminopirazino-2-carbonitrilo com a fórmula



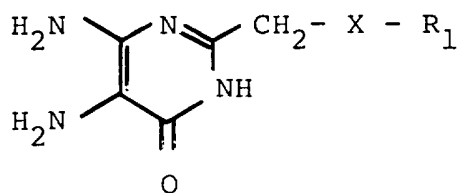
com uma acetamidina com a fórmula



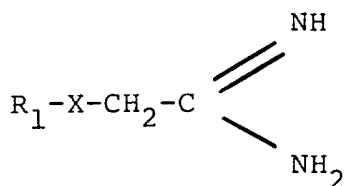
na qual X, Y e R_1 têm as significações anteriores.

- 11^a -

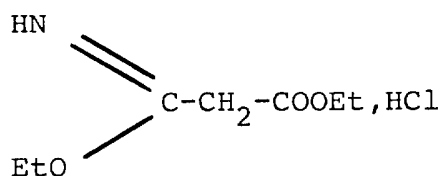
Processo para a preparação de 5,6-diaminopirimidin-4(3H)-onas com a fórmula



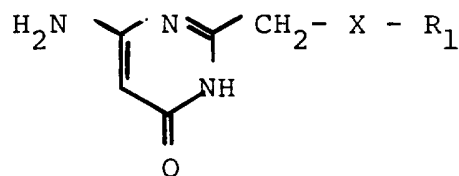
na qual X e R_1 têm as significações dadas na reivindicação 1, que são intermediários no processo de preparação da reivindicação 1, caracterizado por se condensar uma acetamidina com a fórmula



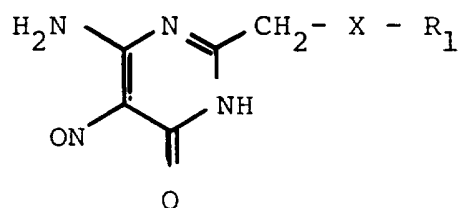
na qual X e R_1 têm as significações anteriores, com o iminoéter do cianoacetato de etilo com a fórmula



para se obter uma 6-aminopirimidin-4(3H)-ona com a fórmula



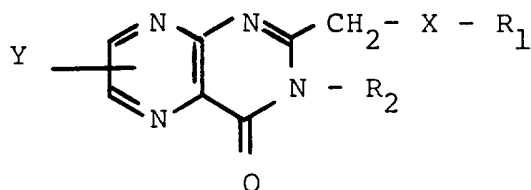
possuindo X e R₁ as significações anteriores que é nitrosado para se obter uma 6-amino-5-nitrosopirimidin-4(3H)-ona com a fórmula



na qual X e R₁ têm as significações anteriores e em que a sua redução produz a 5,6-diaminopirimidin-4(3H)-ona.

- 12^a -

Processo para a preparação de composições farmaceuticas caracterizado por se incorporar como ingrediente activo pelo menos um composto com a fórmula



quando preparado de acordo com a reivindicação 1, na qual X é um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre, Y é átomo de hidrogênio, um radical alquilo inferior em particular um radical

metilo, na posição 6 ou um grupo hidroxilo na posição 7, R_1 é um átomo de hidrogênio, um radical alquilo inferior, um radical fenilo substituído ou não, um radical benzilo, o grupo metoximetilo, o grupo acetilo, o grupo 2-acetoxietilo ou o grupo 2,2,2-trifluoroetilo e R_2 é um átomo de hidrogênio ou o radical alquilo inferior em particular um radical metilo, ou um dos seus sais de metais alcalinos farmacêuticamente aceitáveis, em associação com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

- 13^a -

Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o excipiente ser adequado para a preparação de composições sob a forma de aerossóis, comprimidos, comprimidos drageificados, geleias, soluto injectável, pomada, pó, solução ou supositórios.

A requerente reivindica a prioridade do pedido francês apresentado em 30 de Março de 1989, sob o Nº 89.04.193.

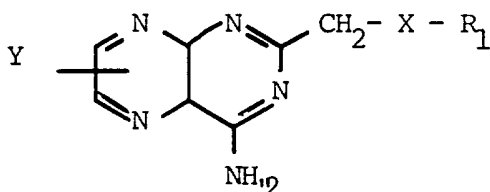
Lisboa, 29 de Março de 1990
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



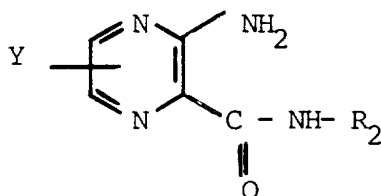
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PTERIDIN-4(3H)- -ONAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

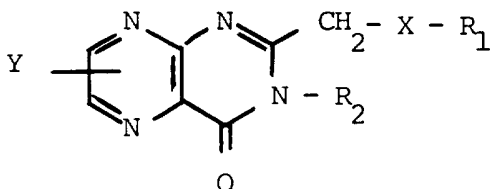
A invenção refere-se a um processo para a preparação de pteridina-4(3H)-onas com a fórmula



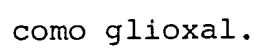
e dos seus sais de metais alcalinos farmaceuticamente aceitáveis, que compreende tratar-se uma 3-aminopirazina-2-carboxamida com a fórmula



com um ortoéster com a fórmula $R_1XCH_2C(OR_3)_3$, ou quando R_2 fôr um átomo de hidrogênio. Hidrolisar-se em água alcalinizada uma 4-aminopteridina com a fórmula



ou quando Y e R_2 forem átomos de hidrogênio, tratar-se uma 5,6-diaminopirimidin-4(3H)-ona com a fórmula



•