NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO (11) **175100** (13) **B**

(51) Int Cl^5 C 07 D 475/02

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 901430
(22) Inng. dag 29.03.90
(24) Løpedag 29.03.90
(41) Alm. tilgj. 01.10.90
(44) Utlegningsdato 24.05.94

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer
(85) Videreføringsdag
(30) Prioritet 30.03.89, FR, 8904193

(71) Patentsøker Lipha Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique, 34, rue Saint Romain, F-69008 Lyon, FR

(72) Oppfinner Gérard Ferrand, Lyon, FR
Hervé Dumas, Villefontaine, FR
Jean-Claude Depin, Lyon, FR
Yvette Quentin, Lyon, FR

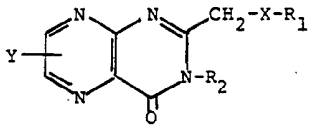
(74) Fullmektig AS Bergen Patentkontor, Bergen

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive 4(3H)-pteridinoner**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

4(3H)-pteridinoner med den generelle formel:



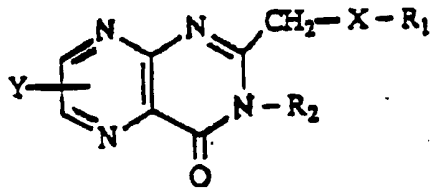
der X er et oksygen- eller svovelatom; Y er et hydrogenatom, en lavere alkyl-, spesielt en metylradikal, i 6-posisjon, eller en hydroksylgruppe i 7-posisjon, R_1 er et hydrogenatom, en lavere alkylradikal eller en, eventuelt substituert, fenylradikal, en benzylradikal, en metoksymetylgruppe, en acetylgruppe, en 2-acetoksylgruppe eller en 2,2,2-trifluoretylgruppe; R_2 er et hydrogenatom eller en lavere alkyl-, spesielt en metylradikal, og deres farmasøytisk akseptable alkalimetallsalter.

Disse forbindelser rapporteres å ha antiallergisk virkning.

Forbindelsenes fremstilling er beskrevet, likeledes mellomprodukter til bruk ved fremstillingen.

175100

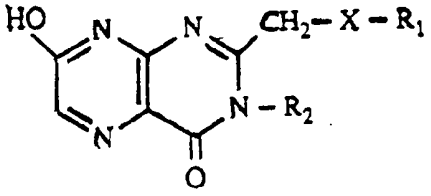
Den foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive 4 (3H)-pteridinoner med den generelle formel I



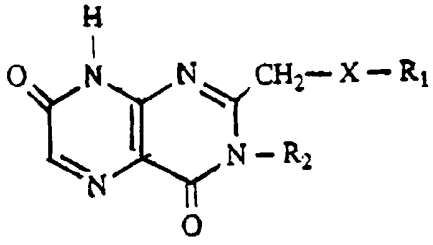
I

der X er et oksygen- eller svovelatom; Y er et hydrogenatom, et C_1-C_4alkyl-, spesielt et metylradikal, i 6-posisjon, eller en hydroksylgruppe i 7-posisjon, R_1 er et C_1-C_4alkylradikal eller et fenylradikal som eventuelt er substituert med ett eller to halogenatomer, en C_1-C_4alkoksygruppe, en C_1-C_4alkylgruppe, eller samtidig substituert med acetyl, hydroksy og propyl, et benzylradikal, en metoksymetylgruppe, en acetylgruppe, en 2-acetoksylgruppe eller en 2,2,2-trifluoretylgruppe; R_2 er et hydrogenatom eller et C_1-C_4alkyl-, spesielt et metylradikal, og farmasøytisk akseptable alkalimetallsalter derav.

De mulige tautomere former av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen utgjør en integral del av denne. Som et eksempel, men ikke bindende, gjelder at når Y er en hydroksylgruppe i 7-posisjon kan forbindelser med formel Ia også skrives i henhold til den tautomere form med formelen Ib:



Ia



Ib

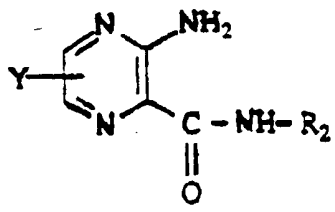
Forbindelsene der X er et oksygenatom, Y er et hydrogenatom eller en hydroksylgruppe i 7-posisjon og R_2 er et hydrogenatom, utgjør en klasse av spesiell interesse.

Foretrukne radikaler R_1 er lavere alkylradikaler, fenylradikaler og benzylradikaler.

De fremstilte farmasøytisk akseptable salter utgjør også en integral del av oppfinnelsen. Disse kan være alkalimetallsalter. Saltene oppnås ved behandling av forbindelsene med alkalimetallhydroksyder eller -karbonater. Alkalimetaller er metaller som natrium og kalium.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kjennetegnes ved at

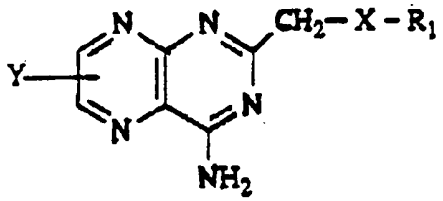
a) et 3-amino-2-pyrazinkarboksamid med den generelle formel II



II

behandles med en ortoester med formelen $R_1XCH_2C(OR_3)_3$(III), der X, Y, R_1 og R_2 har den samme betydning som ovenfor og R_3 er en alkylrest, eller

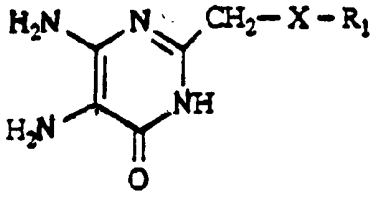
b) et 4-aminopteridin med formel IV



IV

der X, Y og R_1 den ovenfor angitte betydning, hydrolyseres i fortynnet vandig alkali, eller

c) et 5,6-diamino-4(3H)-pyrimidinon med formelen (V)



V

der X og R_1 har den ovenfor angitte betydning, behandles med glyoksal.

I formel III er R_3 fortrinnsvis et etylradikal. Reaksjonen a) gjennomføres i eddiksyreanhydrid i nærvær av et overskudd av ortoester med formel III. Temperaturen er kokepunktet for reaksjonsblandingen. Reaksjonstiden ligger generelt mellom 1 og 3 timer.

Reaksjonen b) gjennomføres i vann i nærvær av en base som natrium- eller kaliumhydroksid. Temperaturen kan variere mellom romtemperatur og kokepunktet for reaksjonsblandingen og ligger fortrinnsvis mellom 75°C og reaksjonsblandingens kokepunkt. Reaksjonstiden ligger generelt mellom 10 minutter og 14 timer.

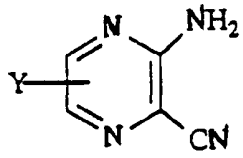
Reaksjonen c) gjennomføres i vann. Temperaturen kan variere mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens kokepunkt. Reaksjonstiden ligger generelt mellom 1 og 24 timer.

I det spesielle tilfelle der X er et oksygenatom, Y et hydrogenatom, R_1 en 2-acetoksyetylgruppe og R_2 et hydrogenatom, kan den tilsvarende forbindelse oppnås ved hydrolyse fulgt av acetylering av forbindelsen med formelen IV hvor X er et oksygenatom, Y et hydrogenatom og R_1 en 2-hydroksylgruppe.

I det spesielle tilfelle der X er et oksygenatom og Y en hydroksylgruppe i 7-posisjon og der R_1 og R_2 er hydrogenatomer, kan den tilsvarende forbindelse oppnås ved hydrolyse av forbindelsen med den samme formel bortsett fra for R_1 som betyr en acetylgruppe.

3-amino-2-pyrazinkarboksamider-mellomproduktene med formel II er kjente forbindelser. De fleste ortoester-mellomproduktene med formel III er kjente forbindelser. De som er nye fremstilles i henhold til vanlige metoder som spesielt er beskrevet av S.M McElvain og J.W. Nelson i "J. Am. Chem. Soc." 1942, 64, p. 1825.

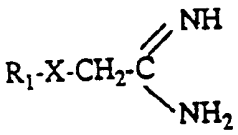
4-aminopteridin-mellomproduktene med formel IV er nye forbindelser. Disse fremstilles ved kondensasjon av et 3-amino-2-pyrazinkarbonitril med formel VI



VI

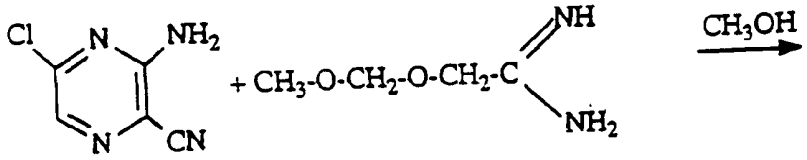
med et acetamid med formel VII

VII

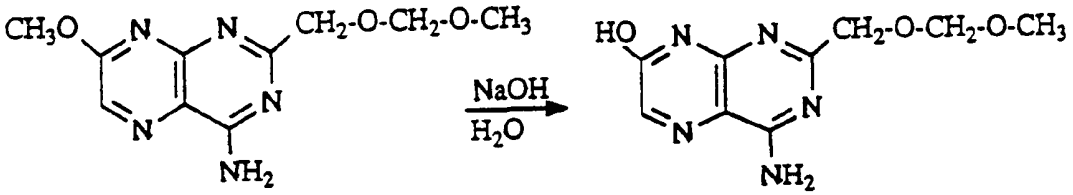


I formlene VI og VII har X, Y og R_1 den ovenfor angitte betydning.

I det spesielle tilfelle der X er et oksygenatom, Y en hydroksylgruppe i 7-posisjon og R_1 en metoksymetylgruppe, oppnås det tilsvarende 4-aminopteridin XI i henhold til det følgende reaksjonsskjema:



VII IX

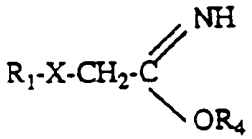


X XI

X XI

3-amino-5-klor-2-pyrazinkarbonitrilet VIII kondenseres med 2-(metoksymetoksy)acetamidinet IX i nærvær av metanol for derved å gi 4-amino-7-metoksy-2-(metoksymetoksymetyl)pteridin med formel X. Metoksygruppen i 7-posisjon i forbindelsen X kan hydrolyseres selektivt i et alkalisk medium for å gi 4-amino-2-metoksymetoksymetyl-7-pteridinol med formel XI.

3-amino-2-pyrazinkarbonitril-mellomprodukter med formel VI er kjente forbindelser. Acetamidin-mellomprodukter med formel VII er i enkelte tilfeller kjente forbindelser. De som er nye fremstilles i henhold til vanlige metoder, ved omsetning av ammoniakk med alkylacetimidater med formel XII



XII

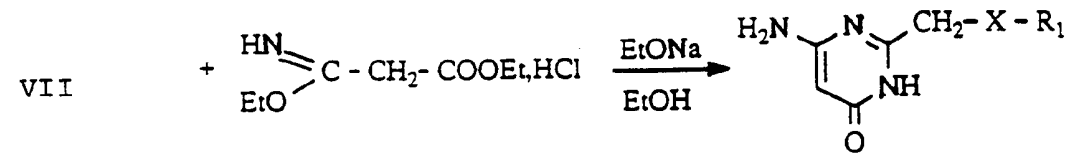
i en vannfri lavmolekylvektsalkohol som metanol eller etanol. I formel XII har X og R_1 den ovenfor angitte betydning og R_4 er et alkylradikal, fortrinnsvis et metyl- eller etylradikal.

Alkylacetimidat-mellomproduktene med formel XII er i enkelte tilfeller kjente forbindelser. De som er nye fremstilles i henhold vanlige metoder som for eksempel beskrives av C. Djerassi og C.R. Scholz i "J. Am. Chem. Soc." 1947, 69, p. 1688 and av F.C. Schaefer og G.A. Peters i "J. Org. Chem., 1961, 26, p. 412.

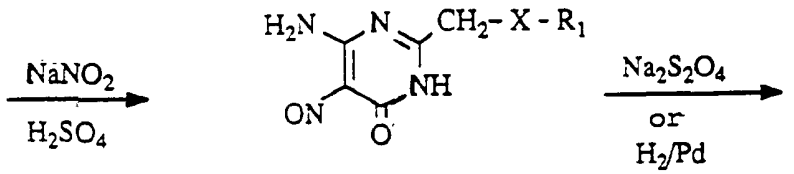
I de spesielle tilfeller der X er et oksygenatom, R_1 er en 2-hydroksyetylgruppe og R_4 et etylradikal, oppnås det tilsvarende alkylacetimidat XII i henhold til en variant av metoden ifølge F.C. Schaefer og G.A. Peters, i "J. Org. Chem." fra (2-acetoksy-etoksy)acetonitril.

I det spesielle tilfellet der X er et oksygenatom og der R_1 og R_4 er etylradikaler, kan det tilsvarende alkylacetimidat XII oppnås ved omsetning av kloracetonitril med natriumetoksyd og etanol.

5,6-diamino-4(3H)-pyrimidinoner med formel V er nye forbindelser. Disse fremstilles i henhold til følgende reaksjonsskjema:



VII XIII XIV



V

XV

Et acetamidin med formel VII kondenseres med iminoeteren av etylcyanoacetat XIII for derved å gi et 6-amino-4(3H)-pyrimidinon med formel XIV. Disse forbindelser XIV nitroseres til 6-amino-5-nitroso-4(3H)-pyrimidinoner med formel XV. Reduksjon av forbindelsene med formel XV med natriumditionitt eller ved katalytisk hydrogenering gir 5,6-diamino-4(3H)-pyrimidinoner V.

Forbindelsene med den generelle formel I har utmerkede antiallergiske egenskaper og er overlegne kjente produkter, spesielt pga. at de er aktive ved oral administrering.

Den anti-allergiske aktivitet ble målt i rotter ved passiv kutan anafylakse eller PCA-prøven som beskrevet av I. Mota i "Life Sciences" 1963, 7, p. 465 og av Z. Ovary et al. i "Proceedings of Society of Experimental Biology and Medicine" 1952, 81, p. 584.

I denne prøve blir rottens hud sensitisert ved 4 intradermale injeksjoner av et homologt anti-ovalbumin serum som er fortynnet 15 ganger. På dagen etter sensitiviseringen mottok dyrene 1 ml/kg av en 2,5% saltoppløsning av Evans-blått og 1 ml/kg av en 2,5% saltoppløsning av ovalbumin samtidig ved intravenøs injeksjon. Prøveforbindelsen administreres før antigenet, hvorved tidsrommet er 5 minutter ved intraperitoneal injeksjon og 10 minutter ved oral administrering. 30 minutter etter injeksjonen av ovalbumin/fargestoffblandingen ble dyrene avlivet, og intensiteten av den allergiske respons bestemmes ved å måle arealet av hudfarging. Beskyttelse som tilveiebringes av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen uttrykkes som en ED_{50} dose (den dose som med 50% reduserer hudarealet okkupert av fargestoffet). Fire rotter nyttes for hver produktdose.

Resultatene som oppnås intraperitonealt for noen forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen er angitt i tabell I.

Tabell I

PRODUKT	PCA ED_{50} (mg/kg/IP)
Eksempel 1	7
Eksempel 3	14
Eksempel 4	9
Eksempel 7	21
Eksempel 9	39
Eksempel 11	10
Eksempel 12	18
Eksempel 13	14

Produktene som viste de beste intraperitoneale resultater ble prøvd oralt. Disse resultater er anført i tabell II.

Tabell I

PRODUKT	PCA ED_{50} (mg/kg/PO)
Eksempel 1	24
Eksempel 3	33
Eksempel 4	25
Eksempel 11	48

Forbindelsene som er beskrevet skiller seg i tillegg fra kjente produkter pga. den lange virkningsvarighet og ved evnen til å antagonisere virkningene av PAF-aceter, spesielt dennes bronchoconstrictor virkninger. Som illustrasjon er ED_{50} verdien for forbindelsen som beskrevet i eksempel 1, administrert intravenøst 0,068 mg/kg på bronchospasmer indusert i anestetiserte marsvin ved injeksjon av 10 ng/kg/IV PAF-aceter.

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen viser lav toksisitet.

Som illustrasjon er for forbindelsen som beskrevet i eksempel 1, de midlere letale doser bestemt oralt på rotter og på mus over 2.000 mg/kg, og den midlere letale dose bestemt intraperitonealt og intravenøst på mus er over 1600 mg/kg.

Medikamenter inneholdende forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen kan administreres ved inhalering i form av aerosoler, oralt i form av tabletter, sukkerbelagte tabletter eller harde gelatinkapsler, intravenøst i form av en injiserbar oppløsning, kutant i form av salver, pulvere eller oppløsninger eller rektalt i form av suppositorier. Den daglige dose kan variere fra 1 til 50 mg aktiv bestanddel ved inhalering, fra 5 til 250 mg ved oral administrering, fra 1 til 50 mg aktiv bestanddel ved intravenøs administrering og fra 20 til 400 mg aktiv bestanddel tatt rektalt.

Noen få farmasøytiske formuleringer gis nedenfor som eksempler:

- Sammensetning av en kapsel for inhalering:
  aktiv bestanddel ..... 5 mg
- Sammentsetning av en aerosol:
  aktiv bestanddel ..... 1 g
  drivgass ..... 99 g
- Sammensetning av en tablett:
  aktiv bestanddel ..... 50 mg
  drøyemiddel: laktose, hvetestivelse, polyvidon, talkum, magnesiumstearat
- Sammensetning av en hard gelatinkapsel:
  aktiv bestanddel ..... 50 mg
  drøyemiddel: laktose, hvetestivelse, talkum, magnesiumstearat
- Sammensetning av en ampulle av injiserbar oppløsning:
  aktiv bestanddel ..... 10 mg
  drøyemiddel: sorbitol, vann for injeksjon qs ..... 5 ml

- Sammensetning av et suppositorium:

aktiv bestanddel	50 mg
semi-syntetiske glycerider qs	500 mg

- Sammensetning av en salve:

aktiv bestanddel	0,5%
polyoksyetylen-glykolglyceryl-stearat	15%
polyoksyetylenert mettede glycerider	2%
flytende parafin	6%
vann qs	100%

Eksemplene som følger illustrerer oppfinnelsen. I de kjernemagnetiske resonansdata, NMR, ble følgende forkortelser benyttet: s singlett; d dublett; t triplett; q kvartett; og m ikke oppløste topper. De kjemiske skift δ er uttrykt i ppm.

Eksempel 1:

2-Etoksymetyl-4(3H)-pteridinon

En blanding av 8,3 g (0,060 mol) 3-amino-2-pyrazinkarboksamid (fremstilt i henhold til R.C. Ellingson et al., i "J. Am. Chem. Soc." 1945, 67, 1711) 49,5 g (0,24 mol) trietyl-ortoetoksyacetat (fremstilt i henhold til S.M. McElvain og P.M. Walters i "J. Am. Chem. Soc." 1942, 64, 1963) og 53 ml eddiksyreanhydrid ble kokt med tilbakeløp under en nitrogenatmosfære i 3 timer. Temperaturen for dette tilbakeløp synker med tiden fra 124 til 96°C og forblir så konstant ved denne sistnevnte temperatur. Etter avkjøling blir det dannede presipitat isolert ved filtrering. Det vaskes med eter og omkrystalliseres fra etanol.

Utbytte: 5,5 g (44%).

Smeltepunkt: 168 - 169°C.

Element-analyse for: $C_9H_{10}N_4O_2$ (Formelvekt = 206,21)

	C %	H %	N%
Beregnet:	52,42	4,89	27,17
Funnet:	52,14	4,91	27,34

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

NMR ($CDCl_3$): δ = 1,3 (3H, t); 3,7 (2H, q); 4,6 (2H, s); 8,8 (1H, d); 8,9 (1H, d); 10,3 (1H, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Eksempel 2:

2-Etoksymetyl-4(3H)-pteridinon

a) Metyl-2-etoksyacetimidat

66,7 g (0,78 mol) etoksyacetonitril (fremstilt i henhold til L. Ramachandra Row og R.T. Thiruvengadam i "Current Sci." 1947 (India), 16, 379) tilsettes til en oppløsning av natriummetoksyd i metanol, oppnådd ved omsetning av 1,8 g (0,78 gramatom) natrium i 400 ml metanol. Reaksjonsblandingen oppvarmes i 3 timer ved romtemperatur. Natriummetoksyd nøytraliseres deretter med en strøm av karbondioksyd, og reaktorblandingen konsentreres deretter under redusert trykk. Den oppnådde rest opptas i eter. De uorganiske produkter fjernes ved filtrering; det eteriske filtrat konsenteres, og resten destilleres under redusert trykk.
Utbytte: 53,5 g (59%).
$Kokepunkt_{15}$: 38 - 40°C.
NMR ($CDCl_3$): δ = 1,2 (3H, t); 3,5 (2H, q); 3,7 (3H, s); 3,8 (2H, s); 7,6 (1H, topp utbyttbar med D_2O).

b) 2-Etoksyacetamidin

53,5 g (0,457 mol) metyl-2-etoksyacetimidat tilsettes til en oppløsning, holdt ved 10°C, av 39 g (2,29 mol) ammoniakk i 1225 ml absolutt etanol. Den oppnådde oppløsningen settes i 6 dager ved romtemperatur og konsentreres deretter under redusert trykk. Den benyttes i det neste trinn uten ytterligere rensing.
Utbytte: 46,7 g (kvantitativt).

c) 4-Amino-2-(etoksymetyl)pteridin

En blanding av 36,0 g (0,30 mol) 3-amino-2-pyrazinkarbonitril (fremstilt i henhold til A. Albert og K. Otha i "J. Chem. Soc. C", 1970, 1540) og 46,7 g 2-etoksyacetamidin i 700 ml absolutt etanol kokes med tilbakeløp i 2 timer 30 minutter under en nitrogenatmosfære. Etter avkjøling blir det oppnådde presipitat isolert ved filtrering. Det renses ved omkrystallisering fra etanol.

Utbytte: 52,0 g (84%).

Smeltepunkt: 152 - 154°C.

Element-analyse for: $C_9H_{11}N_5O$ (Formelvekt = 205,22)

	C %	H %	N%
Beregnet:	52,67	5,40	34,13
Funnet:	52,56	5,37	34,04

NMR (DMSO-d_6): δ = 1,1 (3H, t) 3,5 (2H, q); 4,4 (2H, s); 8,2 (2H, utbyttbar topp med CF_3COOD); 8,7 (1H, d); 9,0 ((1H, d).

d) 2-Etoksymetyl-4(3H)-pteridinon

En oppløsning av 30,0 g (0,146 mol) 4-amino-2(etoksymetyl)pteridin i 800 ml 5% vandig natriumhydroksyd bringes langsomt til 75°C og holdes ved denne temperatur i 20 timer. Etter avkjøling blir den oppnådde oppløsning surgjort med eddiksyre til pH 6 og ekstraheres deretter med kloroform. De organiske ekstrakter tørkes over natriumsulfat og konsenteres til tørr tilstand under redusert trykk. Den faste rest omkrystalliseres fra etanol i nærvær av Norit.

Utbytte: 19,5 g (65%).

Smeltepunkt: 168 - 169°C.

Produktet er identisk med det som oppnås i eksempel 1.

Eksempel 3:

2-Metoksymetyl-4(3H)-pteridinon

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i eksempel 1, men ved å gå ut fra 11,7 g (0,085 mol) 3-amino-2-pyrazinkarboksamid, 73,0 g (0,38 mol) trietylortometoksyacetat (fremstilt i henhold til E.T. Stiller, US-ps 2.422.598; C.A. 1947, 41, 5904a) og 7 ml eddiksyreanhydrid.

Utbytte: 12,3 g (75%).

Smeltepunkt: 187 - 189°C.

Element-analyse for: $C_8H_8N_4O_2$ (Formelvekt = 192,18)

	C %	H %	N%
Beregnet:	50,00	4,20	29,15
Funnet:	49,92	4,10	29,12

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

NMR (DMSO-d_6: δ 3,4 (3H, s); 4,4 (2H, s); 8,8 (1H, d); 9,0 (1H, d); 12,7 (1H, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Eksempel 4:

2-Propoksymetyl-4(3H)-pteridinon

a) Etyl 2-propoksyacetimidat-hydroklorid

Hydrogengass bobles i 1 time inn i en oppløsning, avkjølt til 0°C, av 29,7 g (0,30 mol) propoksyacetonitril (fremstilt i henhold til D. Gauthier i "Compt. Rend. Acad. Sci." 1906, 143, 831) og 13,8 g (0,30 mol) absolutt etanol i 500 ml eter. Reaksjonsblandingen hensettes så i 2 dager ved 0°C og opptas deretter i 300 ml eter. Det dannede presipitat isoleres ved filtrering. Det vaskes med eter og tørkes under redusert trykk og benyttes i det neste trinn uten ytterligere rensing.

Utbytte: 30,2 g (55%).

b) Trietylortopropoksyacetat

30,2 g (0,17 mol) etyl-2-propoksyacetimidat-hydroklorid oppløses i 160 ml absolutt etanol. Oppløsningen hensettes i 2 dager ved romtemperatur og konsentreres så under redusert trykk. Den oppnådde rest opptas i eter og filtreres. Den eteriske oppløsning tørkes over kaliumkarbonat, filtreres og konsentreres under redusert trykk. Den oppnådde væske benyttes i det neste trinn uten ytterligere rensing.

Utbytte: 29,3 g (80%).

NMR ($CDCl_3$: 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-Propoksymetyl-4-3H-pteridinon

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i eksempel 1 fra 4,6 g (0,33 mol) 3-amino-2-pyrazinkarboksamid, 29,3 g (0,133 mol) trietylortopropoksyacetat og 30 ml eddiksyreanhydrid.

Utbytte: 2,6 g (36%).

Smeltepunkt: 158 - 160°C (etanol).

Element-analyse for: $C_{10}H_{12}N_4O_2$ (Formelvekt = 220,23)

	C %	H %	N%
Beregnet:	54,54	5,49	25,44
Funnet:	54,55	5,45	25,68

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

NMR (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, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Eksempel 5:

2-Metoksymetyl-3-metyl-4(3H)-pteridinon

En blanding av 7,8 g (0,0513 mol) 3-amino-N-metyl-2-pyrazinkarboksamid (fremstilt i henhold til W.F. Keir et al., i "J. Chem. Soc.", Perkin Trans 1, 1978, 1002) 39,4 (0,205 mol) trietyl-ortometoksyacetat og 45,3 ml eddiksyreanhydrid kokes med tilbakeløp under en nitrogenatmosfære i 3 timer. Temperaturen ved tilbakeløpet faller med tiden fra 114 til 90°C og forblir så konstant ved den sistnevnte temperatur. Etter avkjøling blir reaksjonsblandingen konsentrert til tørr tilstand under redusert trykk. Den oppnådde rest renses ved kromatografi på en silikakolonne (elueringsmiddel: kloroform/metanol, 95:5 og deretter 90:10) og omkrystalliseres så fra etylacetat.

Utbytte: 5,0 g (47%).

Smeltepunkt: 130,5 - 132,5°C.

Element-analyse for: $C_9H_{10}N_4O_2$ (Formelvekt = 206,21)

	C %	H %	N%
Beregnet:	52,42	4,89	27,17
Funnet:	52,51	4,94	27,17

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

NMR (DMSO-d_6): δ = 3,4 (3H, s); 3,6 (3H, s); 4,7 (2H, s); 8,9 (1H, d); 9,0 (1H, d).

Eksempel 6:

2-Acetoksymetyl-4(3H)-pteridinon

a) Etyl-2-acetoksyacetimidat hydroklorid

Hydrogenkloridgass bobles til metning inn i en oppløsning, avkjølt til 0°C, av 30,0 g (0,303 mol) acetoksyacetonitril (fremstilt i henhold til L. Henry i "Rec. Trav. Chim. Pays Bas" 1905, 24, 169) og 15,4 g (0,334 mol) absolutt etanol i 300 ml eter. Reaksjonsblandingen hensettes i 5 timer ved 0°C. Det dannede presipitat isoleres ved filtrering. Det vaskes med eter og tørkes under redusert trykk. Det benyttes i neste trinn uten ytterligere rensing.

Utbytte: 52,2 g 52,2 g (95%).

Smeltepunkt: 100 - 101°C.

NMR (DMSO-d_6 + CF_3COOD): δ = 1,1 (3H, t); 1,7 (3H, s); 3,4 (2H, q); 3,8 (2H, s).

b) Trietylortoacetoksyacetat

En blanding av 34,0 g (0,187 mol) etyl-2-acetoksacetimidat-hydroklorid og 340 ml absolutt etanol hensettes i 3 dager ved romtemperatur. Det dannede presipitat fjernes ved filtrering. Filtratet konsentreres under redusert trykk. Den oppnådde rest opptas i 800 ml eter og avkjøles til -10°C. Det dannes et nytt presipitat, og dette fjernes ved filtrering. Filtratet konsentreres under redusert trykk. Den oppnådde rest benyttes i det neste trinn uten ytterligere rensing.

Utbytte: 34,5 g (84%).

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

c) 2-Acetoksymetyl-4(3H)-pteridinon

Oppnådd ved bruk av prosedyren i eks. 1 fra 5,3 g (0,038 mol) 3-amino-2-pyrazinkarboksamid, 34,5 g (0,157 mol) trietylortoacetoksyacetat og 34,5 ml eddiksyreanhydrid.

Tilbakeløpskoking: 1 time 45 minutter.

Utbytte: 5,4 g (65%).

Smeltepunkt: 210 - 212°C (etanol).

Element-analyse for: $C_9H_8N_4O_3$ (Formelvekt = 220,19)

	C %	H %	N%
Beregnet:	49,09	3,66	25,45
Funnet:	49,02	3,73	25,56

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

NMR (DMSO-d_6): δ = 2,2 (3H, s); 5,0 (2H, s); 8,8 (1H, d); 9,0 (1H, d); 13,8 (toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Eksempel 7:

2-Etoksymetyl-7-hydroksy-4(3H)-pteridinon

Oppnådd ved bruk av prosedyren i eks. 1 fra 2,1 g (0,0136 mol) 3-amino-5-hydroksy-2-pyrazinkarboksamid (fremstilt i henhold til E.C. Taylor et al., "Org. Chem." 1975, 40, 2341) 14,0 g (0,068 mol) trietylortoetoksyacetat og 14,0 ml eddiksyreanhydrid.

Utbytte: 1,2 g (40%).

Smeltepunkt: 255 - 256°C (metanol/N,N-dimetylformamid).

Element-analyse for: $C_9H_{10}N_4O_3$ (Formelvekt = 222,20)

	C %	H %	N%
Beregnet:	48,65	4,54	25,21
Funnet:	48,88	4,56	25,14

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

NMR (DMSO-d_6): δ = 1,1 (3H, t); 3,5 (2H, q); 4,3 (2H, s); 7,9 (1H, s); 12,7 (2H, bred topp.

Eksempel 8:

2-Acetoksymetyl-7-hydroksy-4(3H)-pteridinon

Oppnådd ved bruk av prosedyren i eks. 1 fra 5,0 g (0,0324 mol) 3-amino-5-hydroksy-2-pyrazinkarboksamid, 29,5 g (0,134 mol) trietylortoacetoksyacetat og 9,5 ml eddiksyre-anhydrid. Tilbakeløpskoking: 1 time 45 min.

Utbytte: 3,8 g (50%).

Smeltepunkt: 300°C (etanol/N,N-dimetylformamid).

Element-analyse for: $C_9H_8N_4O_4$ (Formelvekt = 236,19)

	C %	H %	N%
Beregnet:	45,77	3,41	23,72
Funnet:	45,79	3,65	23,84

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

NMR (DMSO-d_6): δ = 2,2 (3H, s); 5,0 (2H, s); 7,9 (1H, s); 12,9 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Ekspempel 9:

2-Fenoksymetyl-4(3H)-pteridinon

a) 4-Amino-2-(fenoksymetyl)pteridin

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del c) i eks. 2 fra 3,0 g (0,025 mol) 3-amino-2-pyrazinkarbonitril og 3,8 g (0,025 mol) 2-fenoksyacetamidin (fremstilt i henhold til C. Djerassi og C.R. Scholz i "J. Am. Chem. Soc." 1947, 69, 1688) i 100 ml absolutt etanol. Tilbakeløpskoking: 4 timer.

Utbytte: 5,4 g (85%).

Smeltepunkt: 202 - 204°C (etanol).

Element-analyse for: $C_{13}H_{11}N_5O$ (Formelvekt = 253,26)

	C %	H %	N%
Beregnet:	61,65	4,38	27,65
Funnet:	61,28	4,22	27,37

NMR (DMSO-d_6): δ = 5,1 (2H, s); 6,6 - 7,6 (5H, m); 8,4 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 8,8 (1H, d); 9,0 (1H, d).

b) 2-Fenoksymetyl-4(3H)-pteridinon

En blanding av 4,0 g (0,016 mol) 4-amino-2-(fenoksymetyl)-pteridin og 400 ml 5% vandig natriumhydroksyd bringes langsomt til 95°C og holdes ved denne temperatur i 2 timer. Etter avkjøling blir den oppnådde oppløsning surgjort med eddiksyre til pH 5,5. Det dannede presipitat isolerers ved filtrering. Det renses ved omkrystallisering fra etanol.

Utbytte: 2,8 g (70%).

Smeltepunkt: 220 - 221°C.

Element-analyse for: $C_{13}H_{10}N_4O_2$ (Formelvekt = 254,25)

	C %	H %	N%
Beregnet:	61,41	3,96	22,04
Funnet:	61,44	3,97	22,08

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

NMR (DMSO-d_6): δ = 5,0 (2H, s); 6,7 - 7,4 (5H, m); 8,7 (1H, d); 8,9 (1H, d); 12,8 (1H, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Eksempel 10:

2-[(2,3-Diklorfenoksy)metyl]-4(3H)-pteridinon

a) Etyl-2-(2,3-diklorfenoksy)acetimidat-hydroklorid

Oppnådd ved bruk av prosedyren i del a) i eks. 6 fra 219,8 g (1,086 mol) (2,3-diklorfenoksy)acetonitril (fremstilt i henhold til R.W. Fuller et al. i " J. Med. Chem." 1973, 16, 101) og 50,0 g (1,086 mol) absolutt etanol i 1750 ml eter.

Reaksjonstid: 16 timer ved 0°C.

Utbytte: 293,5 g (95%).

Smeltepunkt: 167 - 169°C.

NMR (DMSO-d_6): δ = 1,3 (3H, t); 4,3 (2H, q); 5,1 (2H, s); 6,6 (1H, s utbyttbar med CF_3COOD); 7,0 - 7,6 (3H, m); 8,3 (1H, s utbyttbar med CF_3COOD).

b) 2-(2,3-Diklorfenoksy)acetamidin-hydroklorid

11,8 g (0,041 mol) etyl-2-2,3-diklorofenoksy)acetimidat-hydroklorid tilsettes hurtig til en oppløsning, avkjølt til 10°C, av 3,5 g (0,21 mol) ammoniakk i 100 ml absolutt etanol. Reaksjonsblandingen hensettes i 3 dager ved romtemperatur. Etter fjerning av noen få suspenderte partikler ved filtrering blir reaksjonsblaningen konsentrert til tørr tilstand under redusert trykk. Den faste rest som oppnås renses ved vasking med eter og omkrystallisering fra isopropanol.

Utbytte: 8,0 g (75%).

Smeltepunkt: 204,5 - 206,5°C.

Element-analyse for: $C_8H_9Cl_3N_2O$ (Formelvekt = 255,53)

	C %	H %	Cl %	N %
Beregnet:	37,60	3,55	41,62	10,96
Funnet:	37,61	3,60	41,36	10,85

NMR (DMSO-d_6 + D_2O): δ = 5,1 (2H, s); 7,1 - 7,7 (3H, m);

c) 2-(2,3-Diklorfenoksy)acetamidin

8,0 g (0,031 mol) 2-(2,3-diklorfenoksy)-acetamidin-hydroklorid suspenderes i natriumhydroksid-oppløsning og ekstraheres med kloroform. Den organiske ekstrakt konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk. Den faste rest vaskes med heksan og tørkes. Den benyttes i det neste trinn uten ytterligere rensing.

Utbytte: 6,7 g (98%).

Smeltepunkt: 104 - 108°C.

d) 4-Amino-2-[(2,3-diklorfenoksy)metyl]pteridin

Oppnådd ved bruk av prosedyren i del c) i eks. 2 fra 3,6 g (0,030 mol) 3-amino-2-pyrazinkarbonitril og 6,6 g (0,030 mol) 2-(2,3-diklorfenoksy)acetamidin i 100 ml absolutt etanol. Tilbakeløpstid: 14 timer.

Utbytte: 8,1 g (84%).

Smeltepunkt: 216 - 218°C (etanol).

Element-analyse for: $C_{13}H_9Cl_2N_5O$ (Formelvekt = 322,15)

	C %	H %	Cl %	N%
Beregnet:	48,74	2,82	22,01	21,74
Funnet:	48,38	2,86	22,10	21,81

NMR (DMSO-d_6): δ = 5,2 (2H, s); 7,1 (3H, s); 8,3 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD), 8,7 (1H, d); 9,0 (1H,d).

e) 2-[(2,3-Diklorfenoksy)metyl]-4(3H)-pteridinon

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del e) i eks. 9 fra 1,0 g (0,0031 mol) 4-amino-2-[(2,3-diklorfenoksy)-metyl]pteridin i 35 ml 5% vandig NaOH. Oppvarmingstid: 10 min. med tilbakeløp.

Utbytte: 0,5 g (50%).

Smeltepunkt: 219 - 220,5°C (etanol).

Element-analyse for: $C_{13}H_8Cl_2N_4O_2$ (Formelvekt = 323,14)

	C %	H %	Cl %	N%
Beregnet:	48,32	2,50	21,94	17,34
Funnet:	48,53	2,53	21,99	17,49

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

NMR (DMSO-d_6)+ CF_3COOD: δ = 5,1 (2H, s); 7,1 (3H, s); 8,7 (1H, d); 8,9 (1H, d).

Eksempel 11:

2-Benzyloksymetyl-4(3H)-pteridinon

a) 4-Amino-2-(benzyloksymetyl)pteridin

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del c) eks. 2 fra 12,0 g (0,10 mol) 3-amino-2-pyrazinkarbonitril og 25,0 g (0,15 mol) 2-(benzyloksy)acetamidin (fremstilt i henhold til W.J. Haggerty Jr. og W.J. Rost i "J. Pharm. Sci." 1969, 58, 50) i 400 ml absolutt etanol. Tilbakeløpstid: 4 timer.

Utbytte: 15,4 g (58%).
Smeltepunkt: 112 - 114°C.
En analytisk prøve ble oppnådd ved omkrystallisering fra etanol fulgt av vasking med fortynnet saltsyre og til slutt omkrystallisering fra etyl-acetat.
Smeltepunkt: 131 - 133°C.
Element-analyse for: $C_{14}H_{13}N_5O$ (Formelvekt = 267,29)

	C %	H %	N%
Beregnet:	62,91	4,90	26,20
Funnet:	62,74	4,79	26,22

NMR (DMSO-d_6): δ = 4,6 (2H, s); 4,7 (2H, s); 7,1 - 7,6 (5H, m); 8,3 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 8,8 (1H, d); 9,0 (1H, d).

b) 2-Benzyloksymetyl-4(3H)-pteridinon

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del b) i eks. 9 fra 10,0 g (0,037 mol) rå 4-amino-2-benzyloksymetyl)-pteridin i 300 ml 5% vandig NaOH. Oppvarmingstid: 2 timer ved 80°C.
Utbytte: 8,2 g (83%).
Smeltepunkt 157 - 159°C (etanol).
Element-analyse for: $C_{14}H_{12}N_4O_2$ (Formelvekt = 268,28)

	C %	H %	N%
Beregnet:	62,68	4,51	20,88
Funnet:	62,85	4,39	21,15

IR: $\bar{\nu}$ (C = O) = 1680 cm^{-1}
NMR (DMSO-d_6): 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, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Eksempel 12:

2-Metokxymetoksymetyl-4(3H)-pteridinon

a) Metyl-2-(metoksymetoksy)acetimidat

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del a) i eks. 2 fra 286,8 g (2,84 mol) metoksymetoksyacetonitril (fremstilt i henhold til D.J. Loder og W.M. Bruner US PS 2, 398, 757; C.A. 1946, 40, 3774) og 6,5 g (0,284 gram-atom) natrium i 1430 ml metanol. Reaksjonstid: 2 dager.

Utbytte: 302,6 g (80%).

Kokepunkt$_{15}$: 62 - 65°C.

NMR ($CDCl_3$): δ = 3,3 (3H, s); 3,7 (3H, s); 3,9 (2H, s); 4,6 (2H, s); 7,7 (1H, toppen utbyttbar med D_3O).

b) 2-(Metoksymetoksy)acetamidin

Oppnådd ved å bruke prosedyren som beskrevet i del b) i eks. 2 fra 20,0 g (0,15 mol) metyl-2-(metoksymetoksy)acetimidat og 13 g (0,75 mol) ammoniakk i 400 ml absolutt etanol.

Reaksjonstid: 2 dager.

Utbytte: 18,0 g (kvanitativt)

NMR ($CDCl_63$ + D_2O): δ = 3,4 (3H, s); 4,0 (2H, s); 4,6 (2H, s).

c) 4-Amino-2-(metoksymetoksymetyl)pteridin

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del c) i eks. 2 fra 12,0 g (0,10 mol) 3-amino-2-pyrazinkarboniril og 18 g (0,15 mol) 2-(metoksymetoksy)aceamidin i 400 ml absolutt etanol.

Reaksjonstid: 4 timer.

Ubytte: 15,8 g (71 %).

Smeltepunkt: 129 - 131°C (etanol).

Element-analyse for: $C_9H_{11}N_5O_2$ (Formelvekt = 221,22)

	C %	H %	N %
Beregnet:	48,86	5,01	31,66
Funnet:	49,02	5,20	31,61

NMR (DMSO-d_6): δ = 3,3 (3H,s); 4,5 (2H,s); 4,7 (2H,s); 8,2 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 8,7 (1H, d); 8,9 (1H, d).

d) 2-Metoksymetoksymetyl-4(3H)-pteridinon

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del d) i eks. 2 fra 5,3 g (0,024 mol) 4-amino-2-(metoksymetoksy-metyl)pteridin i 250 ml 5% vandig NaOH.

Oppvarmingstid: 2 timer ved 80°C.

Utbytte: 2,2 g (41 %).

Smeltepunkt: 161 - 163°C (etanol).

Element-analyse for: $C_9H_{10}N_4O_3$ (Formelvekt = 222,20)

	C %	H %	N %
Beregnet:	48,65	4,54	25,21
Funnet:	48,38	4,52	24,92

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

NMR (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, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Eksempel 13:

2-Isopropoksymetyl-4(3H)-pteridinon

a) 2-Isopropoksyacetamidin

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del b) i eks. 2 fra 14,7 g (0,112 mol) metyl-2-isopropoksyacetimidat (fremstilt i henhold til F.C. Schaefer og G.A. Peters, "J. Org. Chem." 1961, 26, 412) og 9,50 g (0,56 mol) ammoniakk i 300 ml absolutt etanol. Reaksjonstid: 2 dager.

Utbytte: 13,0 g (kvantitativt)

b) 4-Amino-2-(isopropoksymetyl)pteridin

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del c) i eks. 2 fra 8,8 g (0,073 mol) 3-amino-2-pyrazinkarbonitril og 13,0 g (0,11 mol) 2-isopropoksyacetamidin i 295 ml absolutt etanol.

Tilbakeløpstid: 4 timer.

Utbytte: 4,5 g (28 %).

Smeltepunkt: 139 - 141°C (etyl-acetat).

Element-analyse for: $C_{10}H_{13}N_5O$ (Formelvekt = 219,25)

	C %	H %	N %
Beregnet:	54,78	5,98	31,94
Funnet:	54,88	6,17	31,83

NMR ($CDCl_3$): δ = 1,3 (6H, d); 3,8 (1H, septet); 4,7 (2H, s); 8,2 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 8,6 (1H, d); 9,0 (1H, d).

C) 2-Isopropoksymetyl-4(3H)-pteridinon

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del d) i eks. 2 fra 4,5 g (0,0205 mol) 4-amino-2-(isopropoksymetyl)pteridin i 150 ml 5 % vandig natrium- hydroksid. Oppvarmingstid: 2 timer ved 80°C.

Utbytte: 3,0 g (66 %).

Smeltepunkt: 198 - 199°C (etanol).

Element-analyse for: $C_{10}H_{12}N_4O_2$ (Formelvekt = 220,23)

	C %	H %	N %
Bergnet:	54,54	5,49	25,44
Funnet:	54,24	5,20	25,29

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

NMR ($CDCl_3$): δ = 1,3 (6H, d); 3,8 (1H, septett); 4,6 (2H, s); 8,7 (1H, d); 8,9 (1H, d); 10,0 (1H, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Eksempel 14:

2-[(2,2,2-trifluoretoksy]metyl)-4(3H)-pteridinon.

a) (2,2,2-trifluoretoksy)acetonitril

Ved ca. 50°C blir 26,4 g (0,40 mol) 85% kaliumhydroksyd oppløseliggjort i 100 g (1,0 mol) 2,2,2-trifluoretanol. Etter avkjøling til 25°C tilsettes 37,8 g (0,50 mol) kloracetonitril dråpevis til denne oppløsning. Temperaturen heves langsomt til 40°C og det kommer til syne et presipitat. Reaksjonsblandingen bringes deretter gradvis til 60°C, og etter tilsetning av 300 ml heptan bringes den til tilbakeløp. All dampen kondenseres ved hjelp av en Dean-Stark-apparatur. Den nedre fase av kondensatet separeres etter at avsetning er skjedd, og den destilleres ved atmosfærisk trykk.

Utbytte: 19,6 g (28 %)

Kokepunkt: 125 - 140°C.

NMR ($CDCl_3$): δ = 3,9 (2H, q); 4,4 (2H, s).

b) Metyl-2-(2,2,2-trifluoretoksy)acetimidat

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del a) i eks. 2 fra 19,6 g (0,141 mol) (2,2,2-trifluoretoksy)acetonitril og 0,3 g (0,013 gramatom) natrium i 95 ml metanol.

Reaksjonstid: 24 timer.

Utbytte: 15,6 g (65 %).

Kokepunkt: 44 - 47°C.

NMR ($CDCl_3$): δ = 3,8 (3H, s); 3,9 (2H, q); 4,0 (2H, s); 7,7 (1H, toppen utbyttbar med D_2O).

c) 2-(2,2,2-trifluoretoksy)acetamidin

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del b) i eks. 2 fra 15,6 g (0,091 mol) metyl 2-(2,2,2-trifluoretoksy)-acetonitril og 7,7 g (0,455 mol) ammoniakk i 225 ml absolutt etanol.

Reaksjonstid: 24 timer.

Utbytte: 14,2 g (kvantitativt).

d) 4-Amino-2-[(2,2,2-trifluoretoksy)metyl]pteridin

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del c) i eks. 2 fra 7,2 g (0,060 mol) 3-amino-2-pyrazinkarbonitril og 14,2 g (0,091 mol) 2-(2,2,2-trifluoretoksy)acetamidin i 230 ml absolutt etanol. Tilbakeløpstid: 7 timer.

Utbytte: 6,5 g (42 %)

Smeltepunkt: 145 - 147°C (etylacetat).

Element-analyse for: $C_9H_8F_3N_5O$ (Formelvekt = 259,19)

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

NMR (DMSO-d_6): δ = 4,2 (2H, q); 4,6 (2H, s); 8,3 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 8,7 (1H, m); 9,0 (1H, m).

e) 2-[(2,2,2-trifluoretoksy)metyl]-4(3H)-pteridinon

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del d) i eks. 2 fra 5,0 g (0,0193 mol) 4-amino-2-[(2,2,2-trifluoretoksy)metyl]pteridin i 105 ml 5% vandig natriumhydroksyd. Oppvarmingstid: 1 time 30 minutter ved 80°C.

Utbytte: 2,5 g (50 %).

Smeltepunkt: 165 - 167°C (etylacetat).

Element-analyse for: $C_9H_7F_3N_4O_2$ (Formelvekt = 260,18)

	C %	H %	F %	N %
Beregnet:	41,55	2,71	21,91	21,53
Funnet:	41,53	2,68	21,78	21,32

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

NMR (DMSO-d_6 + DF_3COOD); δ = 4,2 (2H, q); 4,6 (2H, s); 8,7 (1H, d); 8,9 (1H, d).

Eksempel 15:

2-[(4-klorfenoksy)metyl]4(3H)-pteridinon

a) 4-Amino-2- (4-klorfenoksy)metyl pteridin

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del c) i eks. 2 fra 10,7 g (0,089 mol) 3-amino-2-pyrazinkarbonitril og 24,5 g (0,133 mol) 2-(4-klorfenoksy)acetamidin (fremstilt i henhold til C. Djerassi og C.R. Scholz, US-PS 2.517.468; "C.A." 1951, 45, 661f) i 320 ml absolutt etanol. Tilbakeløpstid: 7 timer.

Utbytte: 21,5 g (84 %).

Smeltepunkt: 246 - 248°C (N,N-dimetylformamid).

Element-analyse for: $C_{13}H_{10}ClN_5O$ (Formelvekt = 2871,71)

	C %	H %	Cl %	N %
Beregnet:	54,27	3,50	12,32	24,34
Funnet:	54,25	3,50	12,37	24,33

NMR (DMSO-d_6): δ = 5,1 (2H, s); 6,9 (2H, d); 7,3 (2H, d); 8,3 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 8,7 (1H, d); 9,0 (1H, d).

b) 2-[(4-klorfenoksy)metyl]-4(3H)-pterdinon

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskreve i del b) i eks. 9 fra 17,5 g (0,0608 mol) uraffinert 4-amino-2-((4-klorfenoksy)metyl)pteridin i 1750 ml 5 % vandig natrium hydroksid.
Oppvarmingstid: 1 time 30 minutter under tilbakeløp.
Utbytte: 8,7 g (50 %).
Smeltepunkt: 267 - 269°C (etanol/N,N-dimetylformamid).
Element analyse for: $C_{13}H_9ClN_4O_2$ (Formelvekt = 288,69)

	C %	H %	Cl %	N %
Beregnet:	54,09	3,14	12,28	19,41
Funnet:	54,04	2,94	12,42	19,20

IR: $\bar{\nu}$ (C = O) = 1675 cm^{-1}.
NMR (CF_3COOD): δ = 5,5 (2H, s); 7,1 (2H, d); 7,4 (2H, d); 9,2 (1H, d); 9,3 (1H, d).

Eksempel 16:

2-[(3,4-diklorfenoksy)metyl]-4(3H)-pteridinon

a) Metyl-2-(3,4-diklorfenoksy)acetimidat

30,3 g (0,150 mol) (3,4-diklorfenoksy)acetonitril (fremstilt i henhold til R.W. Fuller et al., "J. Med. Chem." 1973, 16, 101) tilsettes til en oppløsning av natriummetoksyd i metanol, oppnådd ved omsetning av 0,34 g (0,015 gramatom) natrium i 300 ml metanol. Reaksjonsblandingen omrøres i 36 timer ved romtemperatur. Natriummetoksyd nøytraliseres deretter med en strøm av karbondioksyd, og reaksjonsblandingen konsentreres deretter til tørr tilstand under redusert trykk. Den oppnådde rest opptas i metylenklorid. De uorganiske produkter fjernes ved filtrering. Det organiske filtrat konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk, og resten omkrystalliseres fra isopropyleter.
Utbytte: 28,2 g (80 %)
Smeltepunkt: 55 - 56°C.

b) 2-(3,4-diklorfenoksy)acetamindin

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del b) i eks. 2 fra 28,2 g (0,12 mol) metyl-2-(3,4-diklorfenoksy)-acetamidat og 10,2 g (0,60 mol) amoniakk i 480 ml absolutt etanol.
Reaksjonstid: 3 timer.
Utbytte: 26,3 g (kvanitativt).

c) 4-amino-2-[(3,4-diklorfenoksy)metyl] pteridin

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del c) i eks. 2 fra 9,6 g (0,080 mol) 3-amino-2-pyrazinkarbonitril og 26,3 g (0,12 mol) 2-(3,4-diklorfenoksy)acetamidin i 520 ml absolutt etanol.

Tilbakeløpstid: 3 timer.

Utbytte: 18,0 g (70 %).

Smeltepunkt: 261 - 263°C (etanol/N,N-dimetylformid).

Element-analyse for: $C_{13}H_9Cl_2N_5O$ (Formelvekt = 322,15).

	C %	H %	Cl %	N %
Beregnet:	48,47	2,82	22,01	21,74
Funnet:	48,50	2,85	22,31	21,65

NMR (CF_3COOD): δ = 5,4 (2H, s); 6,9 - 7,6 (3H, m); 9,2 (2H, s).

d) 2-[(3,4-diklorfenoksy)metyl]-4(3H)-pteridinon.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del a) i eks. 9 fra 15,0 g (0,0466 mol) 4-amino-2- (3,4-diklorfenoksy)-metyl pteridin i 1500 ml 5 % vandig natriumhydroksyd.

Oppvarmingstid: 6 timer med tilbakeløp.

Utbytte: 10,0 g (66 %).

Smeltepunkt: 285 - 287°C (etanol/N,N-dimetylformamid).

Element-analyse for: $C_{13}H_8Cl_2N_4O_2$ (Formelvekt = 232,14).

	C %	H %	Cl %	N %
Beregnet:	48,32	2,50	21,94	17,34
Funnet:	48,55	2,51	21,91	16,89

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

NMR (CF_3COOD): δ = 5,6 (2H, s); 7,0 - 7,7 (3H, m); 9,3 (1H, d); 9,4 (1H, d).

Eksempel 17:

2-[(4-metoksyfenoksy)metyl]-4(3H)-pteridinon.

a) Metyl-2-(4-metoksyfenoksy)acetimidat.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del a) i eks. 16 fra 27,3 g (0,167 mol) (4-metoksyfenoksy)acetonitril (fremstilt i henhold til K.J.S. Arora et al., "J. Chem. Soc. C" 1971, 2865) og 0,38 g (0,0167 gramatom) natrium i 275 ml metanol.

Reaksjonstid: 24 timer.

Utbytte: 23,9 g (73 %).

Smeltepunkt: 95 - 96°C (isopropyleter).

b) 2-(4-metoksyfenoksy)acetamidin.

23,9 g (0,122 mol) metyl 2-(4-metoksyfenoksy)acetimidat tilsettes til en oppløsning, holdt ved 10°C, av 10,4 g (0,61 mol) amoniakk i 480 ml absolutt etanol. Reaksjonsblandingen hensettes i 2 dager ved romtemperatur, og overskytende amoniakk drives av med en nitrogenstrøm. Den oppnådde oppløsning benyttes deretter i neste trinn uten ytterligere rensing.

c) 4-amino-2-[(metoksyfenoksy)metyl]pteridin.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del c) i eks. 2 fra 9,8 g (0,082 mol) 3-amino-2-pyrazinkarbonitril og den ovenfor angitte oppløsning av 2-(4-metoksyfenoksy)acetamidin i absolutt etanol.

Tilbakeløpstid: 2 timer.

Utbytte: 5,5 g (24 %).

Smeltepunkt: 238 - 240°C (etanol/N,N-dimetylformaid).

Element-analyse for: $C_{14}H_{13}N_5O_2$ (Formelvekt = 283,29).

	C %	H %	N %
Beregnet:	59,36	4,63	24,72
Funnet:	59,21	4,62	24,71

NMR (DMSO-d_6): δ = 3,7 (3H, s); 5,0 (2H, s); 6,9 (4H, s); 8,3 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 8,8 (1H, d); 9,0 (1H, d).

d) 2-[(4-metoksyfenoksy)metyl]-4(3H)-pteridinon.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del b) i eks. 9 fra 5,5 g (0,0194 mol) 4-amino-2-[(4-metoksyfenoksy)metyl]-pteridin i 150 ml 5% vandig natriumhydroksyd. Det oppnådde faststoff opptas i fortynnet i natriumhydroksyd for rensing. Den uoppløslige del fjernes ved filtrering. Filtratet surgjøres med eddiksyre til pH 5,5. Precipitatet som dannes isoleres ved filtrering, omkrystalliseres deretter til slutt fra en blanding av etanol og N,N-dimetylformamid.

Utbytte: 1,7 g (31 %).

Smeltepunkt: 233 - 234°C.

Element-analyse for: $C_{14}H_{12}N_4O_3$ (Formelvekt = 284,27).

	C %	H %	N %
Beregnet:	59,15	4,26	19,71
Funnet:	59,21	4,34	19,39

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

NMR (DMSO-d_6): δ = 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, toppen utbyttbar med CF_{3COOD}).

Eksempel 18:

2-[(4-metylfenoksy)metyl]-4(3H)-pteridinon.

a) 4-amino-2-[(4-metylfenoksy)metyl]pteridin.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del c) i eks. 2 fra 6,9 g (0,057 mol) 3-amino-2-pyrazinkarbonitril og 14,1 g (0,086 mol) 2-(4-metylfenoksy)acetamidin (fremstilt i henhold til C. Djerassi og C.R. Scholz, US-PS 2.517.468; "C.A." 1951, 45, 661f) i 350 ml absolutt etanol.

Tilbakeløpstid: 2 timer.

Utbytte: 2,6 g (17 %).

Smeltepunkt: 225 - 227°C (aceton/etanol).

Element-analyse for: $C_{14}H_{13}N_5O$ (Formelvekt = 267,29).

	C %	H %	N %
Beregnet:	62,91	4,90	26,20
Funnet:	63,22	4,93	26,23

NMR (DMSO-d_6): δ = 2,2 (3H, s); 5,0 (2H, s); 6,8 (2H, d); 7,0 (2H, d); 8,3 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 8,8 (1H, d); 9,0 (1H; d).

b) 2-(4-metylfenoksy)metyl-4(3H)-pteridinon.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del b) i eks. 9 fra 2,5 g (0,0094 mol) 4-amino-2-(metylfenoksy)pteridin i 68 ml 5 % vandig natriumhydroksyd. Oppvarmingstid: 3 timer 15 minutter ved 85°C.

Utbytte: 1,3 g (52 %).

Smeltepunkt: 232 - 233°C (etanol/N,N-dimetylformamid).

Element-analyse for: $C_{14}H_{12}N_4O_2$ (Formelvekt = 268,28).

	C %	H %	N %
Beregnet:	62,68	4,51	20,88
Funnet:	62,89	4,54	21,29

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

NMR (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, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Eksempel 19:

2-Benzyltiometyl-4(3H)-pteridin.

a) 4-Amino-2-(benzyltiometyl)pteridin.

En suspansjon av 2,3 g (0,019 mol) 3-amino-2-pyrazinkarbonitril og 5,2 g (0,029 mol) 2-(benzyltio)acetamidin (fremstilt i henhold til J.M. McManus, "J. Heterocycl. Chem", 1968, 5, 137) i 150 ml absolutt etanol kokes med tilbakeløp i 2

timer. Etter avkjøling blir den oppnådde oppløsning konsentrert til tørr tilstand under redusert trykk. Resten vaskes med isopropyleter og tørkes under redusert trykk. Det oppnås et amorft faststoff, og dette benyttes i det neste trinn uten ytterligere rensing.

Utbytte: 5,4 g (kvanitativt).

b) 2-Benzyltiometyl-4(3H)-pteridinon.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del b) i eks. 9 fra 5,4 g (0,019 mol) 4-amino-2-(benzyltiometyl)pteridin i 400 ml 5 % vandig natriumhydroksyd.

Reaksjonstid: 7 timer ved 85°C.

Utbytte: 1,7 g (31 %).

Smeltepunkt: 224 - 226°C (etanol/N,N-dimetylformamid).

Element-analyse for: $C_{14}H_{12}N_4OS$ (Formelvekt = 284,34).

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

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

NMR (DMSO-d_6): δ = 3,6 (2H, s utbyttbar med CF_3COOD); 3,9 (2H, s); 7,0 - 7,5 (5H, m); 8,8 (1H, d); 9,0 (1H, d); 12,8 (1H, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Eksempel 20:

2-Etoksymetyl-6-metyl-4(3H)-pteridinon.

a) Etyl-2-etoksyacetimidat.

En oppløsning av 604 g (8,0 mol) kloracetonitril i 1200 ml absolutt etanol tilsettes dråpevis til en oppløsning, holdt ved 80°C, av natriumetoksyd i etanol, oppnåd fra 193,2 g (8,4 gram-atom) natrium og 4 l absolutt etanol. Reaksjonsblandingen tillates å vende tilbake til romtemperatur, og omrøringen fortsettes i 2 dager. Overskytende natriumetoksyd nøytraliseres så med en strøm av karbondioksid. Det dannede presipatet fjernes ved filtrering og vaskes med eter. Filtratet og den eteriske vaskeoppløsning kombineres og konsentreres under redusert trykk. Det dannes et nytt presipitat, og dette fjernes ved filtrering. Filtratet destilleres under redusert trykk.

Utbytte: 597,6 g (57 %).

Kokepunkt $_{15-24}$: 47 - 52°C.

NMR ($CDCl_3$ + CF_3COOD): δ = 1,1 (3H, t); 1,2 (3H, t); 3,4 (2H, q); 3,7 (2H, s); 4,1 (2H, q).

b) 2-Etoksyacetamidin.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del b) i eks. 17 fra 29,4 g (0,224 mol) etyl-2-etoksyacetimidat og 21,2 g (1,24 mol) amoniakk i 590 ml absolutt etanol.

c) 4-Amino-2-etoksymetyl-6-metylpteridin.

En suspensjon av 15,1 g (0,113 mol) 3-amino-6-metyl-2-pyrazinkarbonitril (fremstilt i henhold til E.C. Taylor et al., "J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 6413) i den ovenfor angitte etanoliske oppløsning av 2-etoksyacetamidin kokes med tilbakeløp i 2 timer. Etter avkjølingen blir den oppnådde oppløsning konsentrert til tørr tilstand under redusert trykk. Resten renses ved vasking med aceton og omkrystalliseres fra en blanding av aceton og isopropyleter.

Utbytte: 8,4 g (34 %).

Smeltepunkt: 166 - 168°C.

Element-analyse for: $C_{10}H_{13}N_5O$ (Formelvekt = 219,25).

	C %	H %	N %
Beregnet:	54,78	5,98	31,94
Funnet:	54,63	6,02	32,10

NMR (DMSO-d_6): δ = 1,1 (3H, t); 2,6 (3H, s); 3,6 (2H, q); 4,4 (2H, s); 8,0 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 8,9 (1H, s).

d) 2-Etylmetyl-6-metyl-4(3H)-pteridinon.

En suspensjon av 7,4 g (0,0338 mol) 4-amino-2-etoksymetyl-6-metylpteridin i 148 ml 5 % vandig natriumhydroksyd bringes langsomt til 85°C og holdes på denne temperatur i 2 timer. Ytterligere 592 ml 5 % vandig natriumhydroksyd tilsettes deretter, og oppvarmingen fortsettes ved 85°C i 1 time. Etter avkjøling blir den oppnådde oppløsning surgjort med eddiksyre til pH 5,5, og ekstraheres så med diklormetan. De organiske ekstrakter tørkes over natriumsulfat og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk. Den faste rest omkrystalliseres fra aceton i nærvær av Norit.

Utbytte: 4,9 g (66 %).

Smeltepunkt: 181 - 183°C.

Element-analyse for: $C_{10}H_{12}N_4O_2$ (Formelvekt = 220,23).

	C %	H %	N %
Beregnet:	54,54	5,49	25,44
Funnet:	54,39	5,49	25,22

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

NMR (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, toppen utbyttbar med CF_{3COOD}).

Eksempel 21:

2-(2-Acetonetoksy)metyl-4(3H)-pteridinon.

a) Etyl-2(2-hydroksyetoksy)acetimidat.

55,7 g (0,389 mol) (2-acetoksyetoksy)acetonitril (fremstilt i henhold til S.W. Schneller et al., "Croat. Chem. Acta." 1986, 59, 307), tilsettes til en oppløsning, holdt ved 10°C, av natriumetoksyd i etanol, oppnådd fra 0,89 g (0,0389 gramatom) natrium og 560 ml absolutt etanol. Reaksjonsblandingen tillates å vende tilbake til romtemperatur, og omrøringen fortsettes i 3 dager. Det overskytende natriumetoksyd nøytraliseres så med en strøm av karbondioksyd. Det dannede presipitat fjernes ved filtrering og vaskes med eter. Filtratet og den eteriske vaske-oppløsning kombineres og konsentreres under redusert trykk ved 30°C. Den oppnådde rest opptas i 800 ml eter. Etter avkjøling dannes det et nytt presipitat, og dette fjernes ved filtrering. Filtratet konsentreres under redusert trykk og ved en temperatur under 30°C. Den oppnådde væske blir benyttet i det neste trinn uten ytterligere rensing.

Utbytte: 39,2 g (68 %).

NMR ($CDCl_3$ + D_2O): δ = 1,3 (3H, t); 3,3 - 3,9 (4H, m); 3,9 (2H, s); 4,2 (2H, q).

b) 2-(2-hydroksyetoksy)acetamidin.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del c) i eks. 17 fra 39,2 g (0,266 mol) etyl-2-(2hydroksyetoksy)acetimidat og 22,6 g (1,33 mol) amoniakk i 1080 ml absolutt etanol.

c) 4-Amino-2-[(2-hydroksyetoksy)metyl]pteridin.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del c) i eks. 2 fra 16,0 g (0,133 mol) 3-amino-2-pyrazinkarbonitril og den ovenfor angitte oppløsning 2-(2-hydroksyetoksy)acetamidin i absolutt etanol. Tilbakeløpstid: 2 timer 30 minutter.

Utbytte: 20,5 g (70 %).

Smeltepunkt: 149 - 151 °C (etanol).

En analytisk prøve ble oppnådd ved omkrysstallisering fra en blanding av aceton og etanol.

Smeltepunkt: 159 - 161°C.

Element-analyse for: $C_9H_{11}N_5O_2$ (Formelvekt = 221,22).

	C %	H %	N %
Beregnet:	48,86	5,01	31,66
Funnet:	48,83	5,02	31,32

NMR (DMSO-d_6): δ = 3,6 (4H, s); 4,5 (2H, s); 4,9 (1H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 8,3 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 8,8 (1H, d); 9,0 (1H, d).

d) 2-[(2-Acetoksyetoksy)metyl]-4(3H)-pteridinon.

En oppløsning av 10,0 g (0,0452 mol) 4-amino-2-(2-hydroksyetoksy)metylpteridin i 350 ml 5 % vandig natriumhydroksyd, bringes gradvis til 85°C og holdes på denne temperatur i 1 time og 30 minutter. Etter avkjøling blir den oppnådde oppløsning surgjort med eddiksyre til pH 5,5 og konsentreres deretter til tørr tilstand under redusert trykk. Resten opptas i 500 ml isopropanol. Den uoppløslige organiske del fjernes ved filtrering. Den isopropanoliske oppløsning konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk. Den faste rest behandles med 250 ml eddiksyreanhydrid, og denne blanding kokes med tilbakeløp i 1 time. Etter avkjøling fjernes uorganiske salter ved filtrering. Filtratet konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk. Resten renses ved 4 suksessive omkrystalliseringer fra etanol i nærvær av Norit.

Utbytte: 1,2 g (10 %).

Smeltepunkt: 157 - 159 °C.

Element-analyse for: $C_{11}H_{12}N_4O_4$ (Formelvekt = 264,24).

	C %	H %	N %
Beregnet:	50,00	4,58	21,20
Funnet:	50,05	4,75	21,08

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

NMR (DMSO-d_6): δ = 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, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Eksempel 22:

2-[(4-Acetyl-3-hydroksy-2-propylfenoksy)metyl]-4(3H)-pteridinon.

a) Etyl-2-(4-acetyl-3-hydroksy-2-propylfenoksy)acetimidathydroklorid.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del a) i eks. 6 fra 30,4 g (0,130 mol) (4-acetyl-3-hydroksy-2-propylfenoksy)acetonitril (fremstilt i henhold til W.S. Marshall et al., "J. Med. Chem." 1987, 30, 682) og 6,6 g (0,143 mol) absolutt etanol i 500 ml eter.

Reaksjonstid: 16 timer.

Etter at reaksjonsblandingen var helt i 1 l eter ble reaksjonsproduktet isolert ved filtrering.

Utbytte: 40,0 g (97 %).
Smeltepunkt: 157 - 159°C.
NMR (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 (aH, d); 7,8 (1H, d); 10,8 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 12,8 (1H, utbyttbar med CF_3COOD).

b) Etyl-2-(4-acetyl-3-hydroksy-2-propylfenoksy)acetimidat.

10,2 g (0,121 mol) natriumhydrogenkarbonat ble tilsatt til en suspensjon av 40,0 g (0,127 mol) etyl-2-(4-acetyl-3-hydroksy-2-propylfenoksy)acetimidat-hydroklorid i 1 l kloroform, og denne blanding ble omrørt i 1 time. Faststoffet ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert til tørr tilstand under redusert trykk. Den oppnådde rest ble ekstrahert med en blanding av 100 ml heksan og 100 ml isopropyleter under tilbakeløp. Denne ekstrakt, konsentrert under redusert trykk, ble omkrystallisert fra heksan.
Utbytte: 25,0 g (70 %).
Smeltepunkt: 50 - 52°C.
NMR ($CDCl_3$ + $D_2$2): 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 delvis utbyttbar).

c) 2-(4-Acetyl-3-hydroksy-2-propylfenoksy)acetamidin.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del b) i eks. 17 fra 25,0 g (0,0895 mol) etyl-2-(4-acetyl-3-hydroksy-2-propylfenoksy)acetimidat og 7,6 g (0,45 mol) amoniakk i 300 ml absolutt etanol.

d) 2-[(4-Acetyl-3-hydroksy-2-propylfenoksy)metyl]-4-aminopteridin.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del c) i eks. 2 fra 3,6 g (0,030 mol) 3-amino-2-pyrazinkarbonitril og den ovenfor angitte oppløsning av 2-(4-acetyl-3-hydroksy-2-propylfenoksy)acetamidin i absolutt etanol. Tilbakeløpstid: 6 timer.
Utbytte: 3,2 g (30 %).
Smeltepunkt: 178 - 180°C (etanol/N,N-dimetylformamid).

En analytisk prøve ble oppnådd ved ytterligere omkrystallisering fra en blanding av etanol og N,N-dimetylformamid.
Smeltepunkt: 179 - 181°C.
Element-analyse for: $C_{18}H_{19}N_5O_3$ (Formelvekt = 353,38).

	C %	H %	N %
Beregnet:	61,18	5,42	19,82

Funnet:	60,96	5,59	19,99

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

NMR (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, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 8,8 (1H, d); 9,0 (1H, d); 13,9 (1H, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

e) 2-[(4-Acetyl-2-hydroksy-3-propylfenoksy)metyl]-4(3H)-pteridinon.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del d) i eks. 2 fra 1,6 g (0,0045 mol) 2- (4-acetyl-3-hydroksy-2-propyl-fenoksy)metyl -4-amino-pteridin i 32 ml 5 % vandig natrium-hydroksyd.

Oppvarmingstid: 1 time ved 90°C.

Utbytte: 1,0 g (63 %).

Smeltepunkt: 224 - 226°C (etanol/N,N-dimetylformamid).

Element-analyse for: $C_{18}H_{18}N_4O_4$ (Formelvekt = 354,37).

	C %	H %	N %
Beregnet:	61,01	5,12	15,81
Funnet:	61,12	5,23	15,89

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

NMR (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 utbyttbar med CF_3COOD); 13,0 (1H, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Eksempel 23:

7-Hydroksy-2-hydroksymetyl-4(3H)-pteridinon.

En blanding av 4,0 g (0,0169 mol) 2-acetoksymetyl-7-hydroksy-4(3H)-pteridinon, 1,2 g (0,0214 mol) kaliumhydroksyd og 5 ml vann i 80 ml etanol kokes med tilbakeløp i 4 timer. Etter avkjøling blir reaksjonsblandingen filtrert. Faststoffet som derved isoleres vaskes med 300 ml etanol og opptas i 160 ml vann. Den uklare oppløsning som oppnåes gjøres klar ved filtrering og surgjøres med eddiksyre til pH 3,6. Det dannede presipitat isoleres ved filtrering. Det renses ved vasking med eter og krystallisering med en blanding av etanol og N,N-dimetylformamid.

Utbytte: 2,0 g (61 %).

Smeltepunkt: 300°C.

Element-analyse for: $C_7H_6N_4O_3$ (Formelvekt = 194,15).

	C %	H %	N %
Beregnet:	43,31	3,12	28,86

Funnet:	43,27	3,37	28,92

IR: $\tilde{\nu}$ (C = O) = 1640 og 1675 cm^{-1}.

NMR (DMSO-d_6 + CF_3COOD): δ = 4,4 (2H, s); 7,9 (1H, s).

Eksempel 24:

7-Hydroksy-2-metoksymetoksymetyl-4(3H)-pteridinon.

a) 2-(Metoksymetoksy)acetamidin.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del b) i eks. 17 fra 14,4 g (0,108 mol) metyl-2-(metoksymetoksy)acetamidat og 7,6 g (0,446 mol) amoniakk i 146 ml vannfri metanol.

Reaksjonstid: 3 dager.

b) 4-Amino-7-metoksy-2-(metoksymetoksymetyl)pteridin.

Oppnådd ved bruk av prosedyren som beskrevet i del c) i eks. 2 fra 11,2 g (0,0725 mol) 3-amino-5-klor-2-pyrazinkarbonitril (fremstilt i henhold til E.C. Taylor et al., 1975, 40, 2341) og den ovenfor angitte oppløsning av 2-(metoksymetoksy)-acetamidin i metanol.

Tilbakeløpstid: 5 timer.

Utbytte 13,2 g (72 %).

Smeltepunkt: 193 - 195°C.

NMR: (DMSO-d_6): δ = 3,3 (3H, s); 4,0 (3H, s); 4,5 (2H, s); 4,7 (2H, s); 7,9 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 8,4 (1H, s).

c) 4-Amino-7-hydroksy-2-(metoksymetoksymetyl)pteridin.

8,1 g (0,0322 mol) 4-amino-7-metoksy-2-(metoksymetoksy-metyl)pteridin tilsettes til en oppløsning av 3,2 g (0,080 mol) natriumhydroksyd i 130 ml vann. Den oppnådde suspensjon oppvarmes til 80°C i 2 timer. Etter filtrering i varm tilstand blir oppløsningen tillatt å vende tilbake til romtemperatur, og den surgjøres deretter med eddiksyre. Det dannede presipitat isoleres ved filtrering. Det renses ved vasking i vann og deretter med aceton og omkrystalliseres fra en blanding av metanol og N,N-dimetylformamid.

Utbytte: 4,4 g (58%).

Smeltepunkt: 210 - 212°C.

Element-analyse for: $C_9H_{11}N_5O_3$ (Formelvekt = 237,22).

	C %	H %	N %
Beregnet:	45,57	4,67	29,52
Funnet:	45,30	4,53	29,56

NMR (DMSO-d_6): δ = 3,3 (3H, s); 4,4 (2H, s); 4,7 (2H, s); 7,7 (2H, toppen utbytttbar med CF_3COOD); 7,9 (1H, s); 12,7 (1H, toppen utbyttbar med CF_{3COOOD}).

d) 7-Hydroksy-2-metoksymetoksymetyl-4(3H)-pteridinon.

1,1 g (0,00464 mol) 4-amino-7-hydroksy-2-(metoksymetoksymetyl)pteridin tilsettes til en oppløsning av 1,5 g (0,0267 mol) kaliumhydroksyd i 20 ml vann. Blandingen kokes med tilbakeløp i 8 timer. Etter avkjøling surgjøres reaksjonsblandingen med 10% saltsyre til pH 5,5. Det dannede presipitat isoleres ved filtrering og vaskes med vann. Det ekstraheres med en blanding av 50 ml etanol og 60 ml N,N-dimetylformamid under tilbakeløp. Denne ekstrakt, konsentrert under redusert trykk, omkrystalliseres fra en blanding av etanol og N,N-dimetylformamid.

Utbytte: 0,2 g (18 %).

Smeltepunkt: 224 - 226°C (etanol).

Element-analyse for: $C_9H_{10}N_4O_4$ (Formelvekt = 238,20).

	C %	H %	N %
Beregnet:	45,38	4,23	23,52
Funnet:	45,15	4,11	23,59

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

NMR: (DMSO-d_6): δ= 3,3 (3H, s); 4,4 (2H, s); 4,7 (2H, s); 7,9 (1H, s); 12,8 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

Eksempel 25:

2-(Etoksymetyl)-4(3H)-pteridinon.

a) 6-Amino-2-(etoksymetyl)-4(3H)-pyrimidinon.

En strøm av ammoniakk bobles inn i en oppløsning, holdt ved 0°C, av 75,7 g (0,577 mol) etyl-2-etoksyacetimidat i 650 ml absolutt etanol for derved å oppløse 39,1 g (2,30 mol) av gassen. Den oppnådde oppløsning etterlates under omrøring ved romtemperatur i 2 dager. Overskytende ammoniakk drives så av med en strøm av nitrogen. Reaksjonsblandingen behandles med 75,0 g (0,383 mol) etyl-(1-etoksyformimidoyl)acetat-hydroklorid (fremstilt i henhold til J.J. Ursprung, US-PS 3.337.579; "C.A." 1968, 68, 68986k), og deretter, ved ca. 0°C, med 27,3 g (0,401 mol) natriumhydroksyd.

Etter 15 minutter ved 0°C blir den suspenderte olje fjernet ved filtrering. Filtratet omrøres i 24 timer ved romtemperatur og kokes deretter med tilbakeløp i 2 timer. Denne oppløsning konsentreres ved fjerning av 425 ml etanol ved hjelp av en Dean-Stark-apparatur, og det hele avkjøles så til ca. -20°C. Det dannede presipitat isoleres ved filtrering og vaskes med etyleter. Det oppnådde faststoff tørkes og benyttes til det neste trinn uten ytterligere rensing.

Utbytte: 39,5 g (61 %).
Smeltepunkt: 224 - 226°C.
En analytisk prøve ble oppnådd ved omkrystallisering fra en blanding av isopropanol og isopropyleter.
Smeltepunkt: 228°C.
Element-analyse for: $C_7H_{11}N_3O_2$ (Formelvekt = 169,18).

	C %	H %	N %
Beregnet:	49,70	6,55	24,84
Funnet:	49,90	6,21	24,59

IR: $\bar{\nu}$ (C = O) = 1610 cm^{-1}.
NMR (DMSO-d_6): δ 1,1 (3H,); 3,5 (2H, q); 4,1 (2H, s); 4,9 (1H, s); 6,4 (2H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 11,2 (1H, s utbyttbar med CF_3COOD).

b) 6-Amino-2-(etoksymetyl)-5-nitroso-4(3H)-pyrimidinon.

17,7 g (0,256 mol) natriumnitritt tilsettes til en oppløsning av 39,5 g (0,233 mol) 6-amino-2-(etoksymetyl)-4(3H)-pyrimidinon i 336 ml (0,336 mol) 1N natriumhydroksyd. En oppløsning av 17,9 ml (0,320 mol) 96% svovelsyre oppløst i 179 ml vann tilsettes så dråpevis ved mellom 0 og 5°C. Det dannede presipitat isoleres ved filtrering umiddelbart etter fullført tilsetning. Det oppnådde faststoff vaskes med kaldt vann og så med etyleter. Etter tørking benyttes det i det neste trinn uten ytterligere rensing.
Utbytte: 46,2 g (kvantitativt).
Smeltepunkt: 163 - 165°C.
En analytisk prøve ble oppnådd ved omkrysstallisering fra metanol.
Smeltepunkt: 166 - 167°C.
Element-analyse for: $C_7H_{10}N_4O_3$ (Formelvekt = 198,18).

	C %	H %	N %
Beregnet:	42,42	5,09	28,27
Funnet:	42,57	5,08	28,40

IR: $\bar{\nu}$ (C = O) = 1660 cm^{-1}.
NMR (DMSO-d_6): δ = 1,15 (3H, t); 3,55 (2H, q); 4,25 (2H, s); 9,15 (1H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 11,15 (1H, toppen utbyttbar med CF_3COOD); 12,15 (1H, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

c) 2-(Etoksymetyl)-4(3H)-pteridinon.

En oppløsning av 19,1 g (0,11 mol) natriumditionitt i 88 ml vann tilsettes dråpevis til en suspensjon, holdt på 20°C, av 10,0 g (0,050 mol) 6-amino-2-(etoksymetyl)-5-nitriodo-4(3H)-pyrimidi-

non i 50 ml vann. Etter omrøring i 30 minutter ved romtemperatur behandles reaksjonsblandingen, fremdeles holdt på 20°C, med 47,9 g (0,33 mol) 40% vandig glyoksalopplø sning. Omrøringen fortsettes i 20 timer ved romtemperatur. Den oppnådde oppløsning ekstraheres så med diklormetan. Disse organiske ekstrakter tørkes over natriumsulfat og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk. Den faste rest omkrystalliseres fra metanol i nærvær av Norit.

Utbytte: 6,5 g (63 %).

Smeltepunkt: 168 - 169°C.

Produktet er identisk med det som ble oppnådd i eks. 1.

Eksempel 26:

2-(Etoksymetyl)-4(3H)-pteridinon.

a) 5,6-Diamino-2-(etoksymetyl)-4(3H)-pyrimidinon.

En blanding av 12,4 g (0,063 mol) rått 6-amino-2-(etoksymetyl)-5-nitrioso-4(3H)-pyrimidinon, ikke vasket med vann, og 1 g Raney-nikkel i 430 ml etanol tilsettes til en autoklav. Hydrogentrykket settes i begynnelsen til 75 bar. Autoklaven omrøres i 2 timer ved romtemperatur. Etter utgassing isoleres den uoppløslige del ved filtrering og vaskes med N,N-dimetylformamid. Det kombinerte filtrat og vaskeoppløsning konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk. Resten vaskes med etyleter og omkrystalliseres fra en blanding av etanol og vann.

Utbytte: 5,0 g (43 %).

Smeltepunkt: 173 - 175°C.

NMR (DMSO-d_6): δ = 1,1 (3H,t); 3,5 (2H, q); 4,1 (2H, s); 5,9 (5H, toppen utbyttbar med CF_3COOD).

b) 5,6-Diamino-2-(etoksymetyl)-4(3H)-pyrimidinon-hemimaleat.

En blanding av 3,4 g (0,0185 mol) 5,6-diamino-2-(etoksymetyl)-4(3H)-pyrimidinon, 4,4 g (0,0379 mol) maleinsyre, 300 ml absolutt etanol og 100 ml metanol bringes til tilbakeløp. Den lille uoppløslige andel fjernes ved filtrering i varm tilstand. Etter avkjøling blir presipitatet som dannes isolert ved filtrering, vasket med etyleter og omkrystallisert fra absolutt etanol.

Utbytte: 2,0 g (45 %).

Smeltepunkt: 192 - 194°C.

Element-analyse for: $C_7H_{12}N_4O_4 \cdot 1/2\ (C_4H_4O_4)$ (Formelvekt=242,235)

	C %	H %	N %
Beregnet:	44,63	5,83	23,13
Funnet:	44,62	5,73	23,47

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

c) 2-(Etoksymetyl)-4(3H)-pteridinon.

3,5 g (0,024 mol) av en 40 % vandig glyoksalopppløsning tilsettes til en suspensjon av 3,7 g (0,020 mol) 5,6-diamino-2-(etoksymetyl)-4(3H)-pyrimidinon i 30 ml vann. Blandingen bringes gradvis til tilbakeløp og holdes under tilbakeløp i 1 time. Etter tilsettning av Norit fortsettes tilbakeløpskoking i ytterligere minutter, og reaksjonsblandingen filtreres. Den vandige oppløsning som oppnåes ekstraheres med diklormetan. Disse organiske ekstrakter behandles som under del c) i eks. 25.

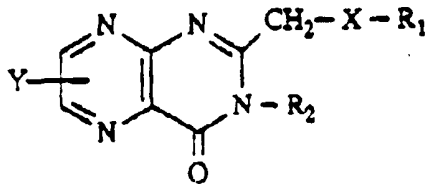
Utbytte: 2,5 g (61 %).

Smeltepunkt: 168 - 169°C.

Produktet er identisk med det som ble oppnådd i eks. 1.

P A T E N T K R A V.

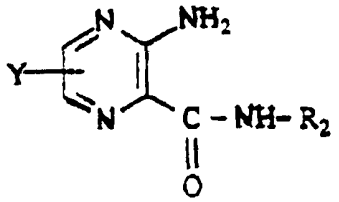
1. Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive 4(3H)-pteridinoner med den generelle formel (I)



(I)

der X er et oksygen- eller svovelatom; Y er et hydrogenatom, et C_1-C_4alkyl-, spesielt et metylradikal, i 6-posisjon, eller en hydroksylgruppe i 7-posisjon, R_1 er et C_1-C_4alkylradikal eller et fenylradikal som eventuelt er substituert med ett eller to halogenatomer, en C_1-C_4alkoksygruppe, en C_1-C_4alkylgruppe, eller samtidig substituert med acetyl, hydroksy og propyl, et benzylradikal, en metoksymetylgruppe, en acetylgruppe, en 2-acetoksylgruppe eller en 2,2,2-trifluoretylgruppe; R_2 er et hydrogenatom eller et C_1-C_4alkyl-, spesielt et metylradikal, og farmasøytisk akseptable alkalimetallsalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at

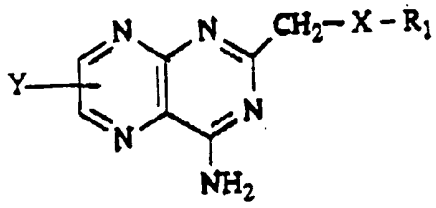
a) et 3-amino-2-pyrazinkarboksamid med den generelle formel (II)



(II)

behandles med en ortoester med formelen $R_1XCH_2C(OR_3)_3$, der X, Y, R_1 og R_2 har den samme betydning som ovenfor og R_3 er en alkylrest, eller

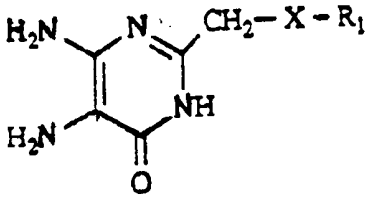
b) et 4-aminopteridin med formelen (IV)



(IV)

der X, Y og R_1 har den ovenfor angitte betydning, hydrolyseres i fortynnet vandig alkali, eller

c) et 5,6-diamino-4(3H)-pyrimidinon med formelen (V)



(V)

der X og R_1 har den ovenfor angitte betydning, behandles med glyoksal.

2. Analogifremgangsmåte i samsvar med krav 1 til fremstilling av 4(3H)-pteridinoner der X er et oksygenatom, Y er et hydrogenatom eller en hydroksylgruppe i 7-posisjon og R_2 er et hydrogenatom, samt farmasøytisk akseptable alkalimetallsalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes passende substituerte utgangsforbindelser.

3. Analogifremgangsmåte i samsvar med krav 1, til fremstilling av 2-metoksymetyl-4(3H)-pteridinon, og farmasøytisk akseptable alkalimetallsalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at anvendes passende substituerte utgangsforbindelser.

4. Analogifremgangsmåte i samsvar med krav 1 til fremstilling av 2-etoksymetyl-4(3H)-pteridinon, og farmasøytisk akseptable alkalimetallsalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes passende substituerte utgangsforbindelser.

5. Analogifremgangsmåte i samsvar med krav 1 til fremstilling av 2-propoksymetyl-4(3H)-pteridinon, og farmasøytisk akseptable alkalimetallsalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes passende substituerte utgangsforbindelser.

6. Analogifremgangsmåte i samsvar med krav 1 til fremstilling av 2-bensyloksymetyl-4(3H)-pteridinon, og farmasøytisk akseptable alkalimetallsalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes passende substituerte utgangsforbindelser.

7. Analogifremgangsmåte i samsvar med krav 1 til fremstilling av 2-etoksymetyl-7-hydroksy-4(3H)pteridinon, og farmasøytisk akseptable alkalimetallsalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes passende substituerte utgangsforbindelser.