



357.383

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-NITRO-FURFURAL-PIPERACINOALCANOILHIDRAZONAS", a favor de la firma suiza SOCIETE D'EXPLOITATIONS CHIMIQUES ET PHARMACEUTIQUES SECEPH, S.A., residente en Via Berna 2, LUGANO (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento tiene por objeto nuevas 5-nitro-furfural-piperacinoalcanoilhidrazonas de la fórmula:

5.



10.

en la que R es hidrógeno o un radical alquílico o alquénico de cadena lineal o ramificada, con 1 a 12 átomos de carbono, insustituido o substi-



5. tuido por uno o varios grupos hidroxílicos o arílicos, un radical arílico, un radical acílico o un radical dialquilcarbamoílico; y X es un radical alquilénico de cadena lineal o ramificada, cuyas valencias están separadas por uno o dos átomos de carbono,

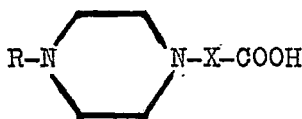
y las sales de adición de ácido de estos compuestos.

Estos compuestos tienen actividad antibacteriana sobre las bacterias grampositivas, sobre las bacterias gramnegativas y sobre el Mycobacterium tuberculosis.

10. Los compuestos en los que R es un radical alquílico de 1 a 4 átomos de carbono, un radical fenílico, un radical bencílico, un radical acetílico o un radical N-dietyl-carbamoílico y X es un radical metilénico, etilénico o etilidénico, lo mismo que sus sales de adición de ácido, son especialmente activos.
- 15.

Según el invento, los compuestos de la fórmula I se preparan condensando hidracina, de una parte, con 5-nitro-furfural y, de otra parte, con un ácido carboxílico de la fórmula:

20.



II

25. o un derivado funcional de éste, de preferencia un éster alquílico inferior, como el éster etílico.



- En una modalidad particular de realización de este procedimiento, se condensa primeramente el éster etílico del ácido carboxílico de la fórmula II con hidrato de hidracina en ligero exceso, en presencia de etanol como disolvente. Luego se condensa la hidracida así obtenida con una cantidad equimolecular de 5-nitrofurfural en solución en ácido acético. Se obtiene así el producto deseado en forma del diacetato, del que se puede liberar la base por tratamiento con un agente básico, como el carbonato sódico.
- 5.
- 10.

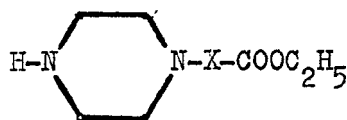
El éster etílico del ácido carboxílico de la fórmula II puede prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula $\text{Cl-X-COOC}_2\text{H}_5$ con una piperacina de la fórmula:

15.



III

- Los ésteres etílicos de los ácidos de la fórmula II, salvo aquellos en los que R es hidrógeno o un radical alcancóilico o dialquilcarbamoílico, se preparan también haciendo reaccionar un éster sulfónico del alcohol de la fórmula R-OH con un compuesto de la fórmula:
- 20.



IV

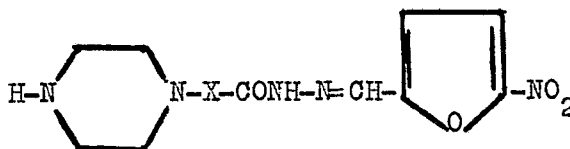
25.



- En calidad de éster de ácido sulfónico se utiliza con ventaja el éster de ácido p-toluensulfónico. Las dos materias de partida se toman preferentemente en cantidades equimoleculares y se hacen reaccionar en presencia de un agente alcalino, como el carbonato sódico o potásico, y en solución en el alcohol de la fórmula R-OH. El tiempo de reacción es del orden de 26 horas a 100°C.
- 5.

Según el invento, se utiliza la misma reacción para introducir el radical R en un compuesto de la fórmula:

10.



15. con el fin de obtener las 5-nitro-furfural-piperacinoalcalcoilhidrazonas de la fórmula I, salvo aquellas en las que R es hidrógeno o un radical alcanoílico o dialquilcarbamoílico.

EJEMPLO 1

20. 1) 4-metil-piperacinoacetohidracida

Se calienta en reflujo durante 12 horas una mezcla de 186 g (1 mol) de 4-metil-piperacinoacetato de etilo, 52,5 g (1,05 moles) de hidrato de hidracina y 200 cc de alcohol etílico. Luego se evapora el disolvente bajo presión reducida, hasta constancia de peso. Se obtiene un

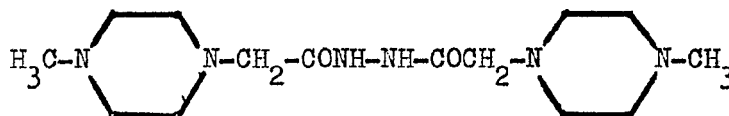
25.



5. residuo sólido blanco, que puede utilizarse directamente para la condensación ulterior con el 5-nitro-furfural. El rendimiento es teórico. Se puede purificar el producto destilándolo en vacío y recogiendo la fracción de 125-130°C/0,2 mm de Hg (rendimiento, 75%). Esta sustancia cristaliza en la ligroina, con un punto de fusión de 87-89°C. Es soluble en agua, en metanol, en etanol, en cloroformo y en benceno y prácticamente insoluble en éter etílico.

10. Para $C_7H_{16}N_4O$ - Peso molecular 172,23 -
% Calculado: C 48,81; H 9,36; N 32,53
% Hallado : C 49,06; H 9,48; N 32,50.

15. Queda en el matraz de destilación una cola cristalizante en acetato de etilo (punto de fusión, 113°C), que se identifica como la bis-1,2-(4'-metil-piperacinoacetil)-hidracina de la fórmula



20. Esta sustancia es soluble en agua, en metanol, en etanol y en cloroformo y es poco soluble en éter etílico y en benceno.

25. Para $C_{14}H_{28}N_6O_2$ - Pesp molecular 312,415 -
% Calculado: C 53,82; H 9,03; N 26,90
% Hallado : C 53,33; H 9,16; N 27,09.



Dado que este subproducto se forma principalmente durante la destilación, es preferible utilizar para la condensación consecutiva el producto de reacción bruto.

5. El 4-metil-piperacinoacetato de etilo de partida puede prepararse de la manera siguiente:

Se disuelve 0,1 mol de diclorhidrato de N-metil-piperacina en 16 cc de agua y luego se añaden 50 cc de acetona o de etanol y 27,72 g (0,33 moles) de bicarbonato sódico.

10. Se agita la mezcla durante 1/4 de hora y luego se le añade a gotas 0,1 mol de cloroacetato de etilo. Se observa una reacción ligeramente exotérmica. Se calienta en reflujo durante 2 horas y luego se filtra en caliente para eliminar la sal inorgánica, se evapora el disolvente
15. en vacío y se destila el residuo.

2) 5-nitro-furfural-4'-metil-piperacinoacetohidrazona

Se disuelven 172 g (1 mol) de 4-metil-piperacinoacetohidracida en 200 cc de ácido acético y se enfría la solución hasta 20°C. Agitando, se añaden 141 g (1 mol) de
20. 5-nitro-furfural disueltos en 100 cc de ácido acético. Se agita la mezcla a 40°C durante 1.1/2 horas y luego se la vierte en 3000 cc de acetato de etilo, se añaden 10 g de carbón decolorante y se filtra. Con el enfriamiento se
25. obtiene la cristalización de un producto amarillo. Se deja reposar durante 24 horas en el refrigerador y se filtra. Se obtienen 375 g de un producto que funde a 90°C y que está constituido por el diacetato de la hidrazona deseada.



- Se suspende el diacetato anterior en 4500 cc de acetato de etilo y se calienta la mezcla en reflujo y con agitación durante una hora. Se añaden 10 g de carbón a la solución y se la filtra. Se deja enfriar lentamente y con agitación, lo que hace que cristalice el monoacetato de la hidrazona deseada en cantidad de 285 g (rendimiento, 80% respecto al 5-nitro-furfural). Punto de fusión, 123-125°C. Esta substancia es amarilla y soluble en agua, en metanol y en etanol y prácticamente insoluble en éter etílico.
- 5.
10. Para $C_{12}H_{17}N_5O_4 \cdot CH_3COOH$ - % Calculado: C 47,32; N 5,96; N 19,71
% Hallado : C 47,57; H 6,24; N 19,85
- Este producto puede secarse durante 4 horas a 40°C en una estufa. A temperaturas superiores, cuando se le deja al aire por mucho tiempo, pierde ácido acético, mientras su punto de fusión desciende primeramente y por último se remonta hasta 167-168°C, lo que corresponde a una transformación total de la hidrazona en base libre. Sin embargo, el monoacetato puede conservarse indefinidamente en frasco tapado y a 20-25°C.
- 15.
20. De las aguas madres de la cristalización puede recuperarse una cantidad suplementaria del producto deseado aislando éste en forma de base o de diclorhidrato. La base se obtiene extrayendo las aguas madres (acetato de etilo) por medio de un poco de agua y precipitando la base por
25. adición de una solución saturada de carbonato sódico al extracto acuoso. Se recoge el precipitado por filtración,



- extracto acuoso. Se recoge el precipitado por filtración, se le seca al aire y se le cristaliza en acetato de etilo, descartando la parte inorgánica soluble. Rendimiento: 10% de la teoría. El diclorhidrato se obtiene por acidificación de las aguas madres de la cristalización mediante ácido clorhídrico etanólico. Rendimiento: 10% de la teoría.
- 5.

EJEMPLO 2

5-nitro-furfural-4'-metil-piperacinoacetohidrazona

- Se disuelven 172 g (1 mol) de 4-metil-piperacinoacetohidracida (preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 1) en 200 cc de ácido acético, en caliente, y luego se enfría la solución a 20°C y, agitando, se le añaden 141 g (1 mol) de 5-nitrofurfural disueltos en 100 cc de ácido acético. Se agita la mezcla a 40°C durante 1.1/2 horas y luego se la vierte en 1000 cc de acetato de etilo.
- 10.
- 15.

- Se extrae la solución con 4 porciones sucesivas de agua de 1000, 500, 250 y 150 cc. Mediante cromatografía puede comprobarse que el acetato de etilo no contiene ya más hidrazona deseada. Se reúnen los extractos acuosos y se alcalinizan con 2000 cc de una solución de carbonato sódico al 20%. La hidrazona deseada se separa en forma de base cristalina y, después de dejar reposar la solución a 20°C durante una hora, se la recoge por filtración. Se seca la base así obtenida y se la cristaliza en 3000 cc de acetato de etilo, con lo que se obtienen 250 g (85% de la teoría) del producto deseado, en forma de base. Punto de fusión, 167-168°C. Esta substancia es amarilla, soluble en metanol,
- 20.
- 25.



en etanol, en benceno, en cloroformo y en acetona, ligeramente soluble en agua y prácticamente insoluble en éter etílico.

Para $C_{12}H_{17}N_5O_4$ - % Calculado: C 48,80; H 5,80; N 23,72

% Hallado : C 48,72; H 5,59; N 23,74

5. $\begin{array}{l} 1\% \\ E \end{array}$ en H_2O $\begin{array}{l} \text{à } 360\text{ m}\mu \text{ 577} \\ \text{à } 250\text{ m}\mu \text{ 420} \end{array}$ | $\begin{array}{l} 1\% \\ E \end{array}$ en CH_3OH $\begin{array}{l} \text{à } 360\text{ m}\mu \text{ 652} \\ \text{à } 250\text{ m}\mu \text{ 328} \end{array}$

10. Disolviendo la base anterior en alcohol etílico y acidificando la solución por medio de ácido clorhídrico etanólico, se obtiene el diclorhidrato de la hidrazona anterior con rendimiento teórico. Punto de fusión, 252°C (descomposición). Este diclorhidrato es una sustancia amarilla, soluble en agua y prácticamente insoluble en los alcoholes, en éter etílico, en benceno y en acetato de etilo.
- 15.

Para $C_{12}H_{17}N_5O_4 \cdot 2HCl$ - % Calculado: C 39,14; H 5,20;
N 19,46; Cl 19,26

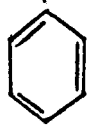

% Hallado : C 39,14; H 5,14;
N 19,18; Cl 19,42

20. En la Tabla I que sigue se exponen las características de otras 5-nitro-furfural-piperacinoalcanoilhidrazonas de la fórmula I que pueden prepararse de manera semejante. Los símbolos R y X tienen el significado expuesto precedentemente.

-10- Bui



T A B L A I

R -	-X-	Punto de fusión	Fórmula	Calculado				Hallado			
				C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ -	145-7	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₄ • CH ₃ COOH	48,77	6,28	18,96		48,65	6,43	18,86	
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -	98-100	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₄ • 2CH ₃ COOH	48,75	6,59	15,79		48,98	6,98	16,10	
CH ₃ -CH ₂ - CH ₃	-CH ₂ -	156	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₄	52,00	6,55	21,66		51,89	6,89	21,42	
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -	237-9	H ₂ O • 2HCl	40,58	6,08	16,90	17,11	40,79	6,02	16,83	17,09
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -	158,9	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ O ₄	53,40	6,87	20,76		53,53	7,30	20,60	
CH ₃ -(CH ₂) ₁₁ -	-CH ₂ -	226-7	• 2HCl	43,89	6,14	17,06	17,27	43,87	6,34	17,04	17,07
	-CH ₂ -	144-5	C ₂₃ H ₃₉ N ₅ O ₄	61,44	8,74	15,58		61,46	8,47	15,75	
	-CH ₂ -	200-1	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₄	58,21	5,70	18,86		58,35	5,92	19,01	
	-CH ₂ -	185-7	• 2HCl • 2H ₂ O	45,02	5,67	14,92	14,77	44,67	5,56	14,89	14,90
	-CH ₂ -	160-2	C ₁₆ O ₂₆ N ₆ O ₅	50,52	6,36	22,09		50,63	6,51	21,89	
	-CH ₂ -	200-1	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ • 2HCl	57,13	5,36	19,60		57,20	5,58	19,45	

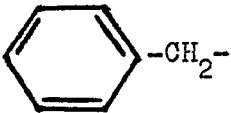
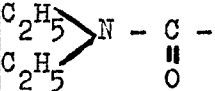
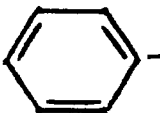
5.

10.

15.

20.

T A B L A I

	R -	-X-	Punto de fusión	Fórmula	C
5.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ -	145-7	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₄ .CH ₃ COOH	48,77
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ -	98-100	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₄ .2CH ₃ COOH	48,75
10.	CH ₃ -CH- CH ₃	-CH ₂ -	156 237-9	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₄ .H ₂ O.2HCl	52,00 40,58
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -	158,9 226-7	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ O ₄ .2HCl	53,40 43,89
15.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₁ -	-CH ₂ -	144-5	C ₂₃ H ₃₉ N ₅ O ₄	61,44
	 -CH ₂ -	-CH ₂ -	200-1 185-7	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₄ .2HCl.2H ₂ O	58,21 45,02
20.		-CH ₂ -	160-2	C ₁₆ H ₂₆ N ₆ O ₅	50,52
		-CH ₂ -	200-1	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ .2HCl	57,13

-10- Bis



Fórmula	Calculado				Hallado			
	C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_4$ COOH	48,77	6,28	18,96		48,65	6,43	18,86	
$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_4$ OH	48,75	6,59	15,79		48,98	6,98	16,10	
$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_4$ Cl	52,00	6,55	21,66		51,89	6,89	21,42	
$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_4$ Cl	40,58	6,08	16,90	17,11	40,79	6,02	16,83	17,09
$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_4$.2HCl	53,40	6,87	20,76		53,53	7,30	20,60	
$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_4$ 2HCl	43,89	6,14	17,06	17,27	43,87	6,34	17,04	17,07
$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_4$	61,44	8,74	15,58		61,46	8,47	15,75	
$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_4$	58,21	5,70	18,86		58,35	5,92	19,01	
$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_4$ H_2O	45,02	5,67	14,92	14,77	44,67	5,56	14,89	14,90
$\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_5$	50,52	6,36	22,09		50,63	6,51	21,89	
$\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_4$ 2HCl	57,13	5,36	19,60		57,20	5,58	19,45	

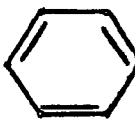
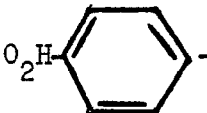
-11- Fin



T A B L A I (Continuación)

R -	X	Punto de Fusión	Fórmula	Calculado			Hallado					
				C	H	N	CL	C	H	N	CL	
5.		166-8 239,40	$C_{19}H_{23}N_5O_4 \cdot 2HCl$	59,21 49,79	6,02 5,49	18,17 15,28		58,82 49,53	5,86 5,28	17,88 15,24		14,94
10.	CH_3-CO- 	193-5 181-3	$C_{13}H_{17}N_5O_5$ $C_{13}H_{19}N_5O_5$	48,29 47,99	5,30 5,89	21,66 21,53		48,47 48,33	5,59 5,54	21,58 21,64		
15.	H - 	269-71 229-30	$C_{11}H_{15}N_5O_4 \cdot 2HCl$ $C_{17}H_{18}N_6O_6$	37,30 50,74	4,83 4,51	19,77 20,89		37,41 51,06	4,91 4,06	19,52 20,42		
20.	CH_3- $CH_3-C=CH-CH_2-CH_2-$ CH_3 CH_3 CH_3	117-9 212-4 135-7	$C_{13}H_{19}N_5O_4 \cdot 2H_2O$ $C_{13}H_{19}N_5O_4 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ $C_{13}H_{19}N_5O_4 \cdot H_2O$	45,21 39,00 47,70	6,71 5,79 6,46	20,28 17,50 21,40		45,59 39,37 47,95	7,20 5,58 6,38	20,17 17,44 21,58		17,68
	CH_3 $CH_3-CH_2-CH_2-$ CH_3	139-141 140	$C_{21}H_{33}N_5O_4 \cdot 2H_2O$	60,12 46,23	7,93 6,46	16,70 17,79		59,59 46,05	8,05 6,60	16,39 17,55		

T A B L A I (Continuación)

	R -	-X-	Punto de Fusión	Fórmula	C
5.	 -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -	166-8 239,40	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₄ .2HCl	59,21 49,79
10.	CH ₃ -CO-	-CH ₂ -	193-5	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₅	48,29
	HO-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -	181-3	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₅	47,99
	H -	-CH ₂ -	269-71	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ O ₄ .2HCl	37,30
15.	 -	-CH ₂ -	229-30	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₆	50,74
20.	CH ₃ -	-CH- CH ₃	117-9 212-4	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₄ .2H ₂ O .2HCl.H ₂ O	45,21 39,00
	CH ₃ -	-CH ₂ -CH ₂	135-7	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₄ .H ₂ O	47,70
	CH ₃ -C=CH-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	-CH-CH ₂ -CH ₂ CH ₃	139-141 140	C ₂₁ H ₃₃ N ₅ O ₄ .2HNO ₃	60,12 46,23

= 12 =

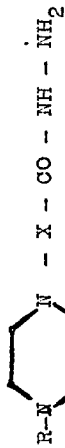


En la Tabla II que sigue se exponen las características de hidracidas intermediarias. Los símbolos R y X tienen el significado que se ha expuesto precedentemente.



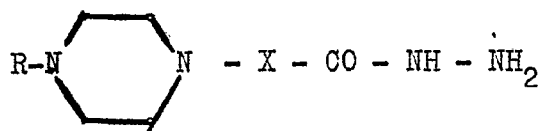
-13- Bin


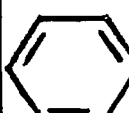

T A B L A II



	R -	- X -	Punto de fusión	Punto de ebullición	Fórmula	Calculado			Hallado		
						H	N	C	H	N	C
5.	CH ₃ -CH ₂ - CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	-CH ₂ - -CH ₂ -	73-4 96-8		C ₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ C ₉ H ₂₀ N ₂ O ₄	9,74 10,07	30,08 27,98	51,57 53,69	9,95 10,22	29,69 27,51	51,57 53,69
10.	CH ₃ -CH- CH ₃	-CH ₂ -	75-6	141/05 mmHg	C ₉ H ₂₀ N ₂ O ₄	10,07	27,98	53,64	9,80	27,54	53,64
15.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -	75-6		C ₁₀ H ₂₂ N ₂ O ₄	10,35	26,15	56,48	10,27	26,43	56,48
	CH ₃ -(CH ₂) ₁₁ -	-CH ₂ -	85-6		C ₁₈ H ₃₈ N ₂ O ₄	11,73	17,16	76,17	11,89	17,15	76,17
20.	-CH ₂ -	-CH ₂ -	103-4	164/0,4 mmHg	C ₁₃ H ₂₀ H ₂ O ₄	8,12	22,56	62,92	8,52	22,95	62,92
	-C- O	-CH ₂ -	80-1		C ₁₁ H ₂₃ N ₂ O ₂	9,01	27,22	51,34	9,39	27,15	51,34
25.	CH ₃ CO-	-CH ₂ -	105-6		C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	8,05	27,98	47,92	8,16	27,73	47,92
	-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -	-CH ₂ - -CH ₂ -	143-5		C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₄	8,45	21,36	63,98	8,65	21,44	63,98
	-CH ₂ - -CH ₂ -	-CH ₂ - -CH ₂ -	165-7		C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O ₃	6,14	25,08	51,85	6,33	25,10	51,85

T A B L A II



5.	R -	- X -	Punto de fusión	Punto de ebullición	Fórmula	
	CH_3-CH_2-	$-\text{CH}_2-$	73-4		$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$	51,58
	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2-$	96-8		$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$	53,97
10.	$\text{CH}_3-\text{CH}-$ CH_3	$-\text{CH}_2-$	75-6	141/05 mmHg	$\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$	53,97
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-$	$-\text{CH}_2-$	75-6		$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$	56,04
	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-$	$-\text{CH}_2-$	85-6		$\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}$	76,21
15.	 - CH_2-	$-\text{CH}_2-$	103-4	164/0,4 mmHg	$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$	62,87
20.	C_2H_5 $\text{N} - \text{C} -$ C_2H_5 O	$-\text{CH}_2-$	80-1		$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$	51,34
	$\text{CH}_3\text{CO}-$	$-\text{CH}_2-$	105-6		$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$	47,98
25.	 - CH_2-CH_2-	$-\text{CH}_2-$	143-5		$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$	64,09
	$\text{O}_2\text{N}-$  -	$-\text{CH}_2-$	165-7		$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$	51,60

-13- Bis

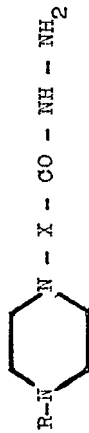


la	Calculado			Hallado		
	C	H	N	C	H	N
4^0	51,58	9,74	30,08	51,57	9,95	29,69
4^0	53,97	10,07	27,98	53,69	10,22	27,51
4^0	53,97	10,07	27,98	53,64	9,80	27,54
N_4^0	56,04	10,35	26,15	56,48	10,27	26,43
N_4^0	76,21	11,73	17,16	76,17	11,89	17,15
H_4^0	62,87	8,12	22,56	62,92	8,52	22,95
N_5^0	51,34	9,01	27,22	51,34	9,39	27,15
4^0	47,98	8,05	27,98	47,92	8,16	27,73
N_4^0	64,09	8,45	21,36	63,98	8,65	21,44
N_5^0	51,60	6,14	25,08	51,85	6,33	25,10



-14- Prís

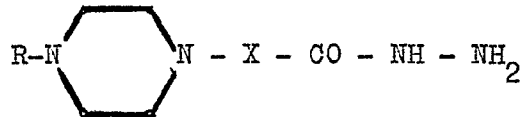
T A B L A II (Continuación)



5.	R -	X	Punto de fusión	Punto de ebullición	Fórmula	Calculado			Hallado		
						C	H	N	C	H	N
	H -	-CH ₂	167-9	147/0,2 mmHg	C ₆ H ₁₄ N ₂ O a) .3HCl.H ₂ O	25,23	6,70	19,62	25,61	6,92	19,20
	CH ₃	-CH- CH ₃		127/0,5 mmHg	C ₈ H ₁₈ N ₂ O	51,58	9,74	30,08	51,56	9,74	29,91
	PH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	203-5	145/0,8 mmHg	C ₈ H ₁₈ N ₂ O.3HCl.H ₂ O C ₈ H ₁₈ N ₂ O	30,63	7,39	17,86	30,60	7,60	18,30

a) % Cl : Calculado 37,24
Hallado 37,11

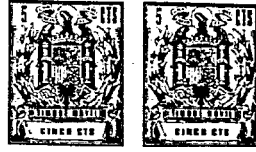
T A B L A II (Continuación)



5.	R -	X	Punto de fusión	Punto de ebullición	Fórmula	C
	H -	-CH ₂	167-9	147/0,2 mmHg	C ₆ H ₁₄ N ₄ O a) .3HCl.H ₂ O	25,23
10.	CH ₃	-CH- CH ₃		127/0,5 mmHg	C ₈ H ₁₈ N ₄ O	51,58
	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	203-5		C ₈ H ₁₈ N ₄ O.3HCl.H ₂ O	30,63
15.			78-9	145/0,8 mmHg	C ₈ H ₁₈ N ₄ O	

a) % Cl : Calculado 37,24
Hallado 37,11

-14- Brs



la	Calculado			Hallado		
	C	H	N	C	H	N
a)	25,23	6,70	19,62	25,61	6,92	19,20
	51,58	9,74	30,08	51,56	9,74	29,91
3HCl.H ₂ O	30,63	7,39	17,86	30,60	7,60	18,30
0						



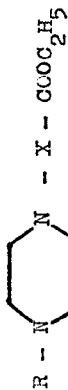
En la Tabla III que sigue se exponen las características de ciertos ésteres piperacinoalcanoicos de partida. Los símbolos R y X tienen el significado que se ha expuesto precedentemente.

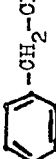

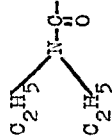
= 16 =



-16- Bin

T A B L A III



R-	-X-	Punto de fusión	Punto de ebullición	Fórmula	Calculado				Hallado			
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
CH ₃ CH ₂ -	-CH ₂ -	-	137/22 mmHg	C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O ₂	59,97	10,07	13,99		59,78	9,84	14,23	
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -		136-7/18 mmHg	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ .2HCl	61,65	10,35	13,07		61,56	10,38	13,09	
CH ₃ -CH- CH ₃	-CH ₂ -	178-9	137/15 mmHg	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ .2HCl	45,99	8,42	9,75	24,69	46,08	8,37	9,66	24,50
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -	203-4		C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ .2HCl	45,99	8,42	9,75	24,69	46,06	8,67	9,84	24,52
CH ₃ -(CH ₂) ₁₁ -	-CH ₂ -	197-9	144-5/12 mmHg	C ₂₀ H ₄₀ N ₂ O ₂	63,12	10,60	12,26		62,85	11,42	12,43	
 -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -		160-1/0,2 mmHg	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ .2HCl	47,84	8,70	9,30	23,54	47,40	9,18	9,16	23,40
 -N-	-CH ₂ -	215-17 122-3	147/0,3 mmHg	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₄	70,50	11,84	8,23		70,95	11,77	8,40	
CH ₃ CO-	-CH ₂ -	40-42 164-66	125/0,1 mmHg	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ .HCl	69,53	8,75	10,14		69,45	8,86	10,33	
 -N-C(=O)- CH ₃	-CH ₂ -	136-7	138/0,5 mmHg	C ₁₃ H ₂₅ N ₃ O ₃ .HCl	55,01	7,50	8,02	20,30	54,74	7,56	8,03	19,98
CH ₃ -	-CH- CH ₃		116/10 mmHg	C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O ₂	57,32	6,53	14,33		57,43	6,55	14,37	
					47,90	7,64	11,17	14,14	48,17	7,85	11,33	14,04
					57,54	9,29	15,49		57,65	9,71	15,60	
					50,75	8,51	13,66	11,52	50,54	8,30	13,55	11,48
					59,97	10,07	13,99		60,04	10,35	14,00	

5.

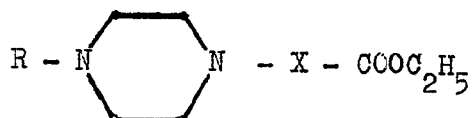
10.


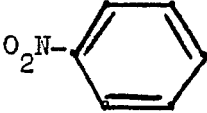
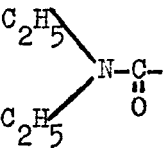
15.

20.

25.

T A B L A III



	R-	-X-	Punto de fusión	Punto de ebullición	Fórmula	C
5.	CH ₃ CH ₂ -	-CH ₂ -	-	137/22 mmHg	C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O ₂	59,97
	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -	178-9	136-7/18 mmHg	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ .2HCl	61,65 45,99
	CH ₃ -CH- CH ₃	-CH ₂ -	203-4	137/15 mmHg	C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ .2HCl	45,99
10.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -	197-9	144-5/12 mmHg	C ₁₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ .2HCl	63,12 47,84
	CH ₃ -(CH ₂) ₁₁ -	-CH ₂ -		160-1/0,2 mmHg	C ₂₀ H ₄₀ N ₂ O ₂	70,50
15.	 -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -	215-17	147/0,3 mmHg	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ .2HCl	69,53 55,01
		-CH ₂ -	122-3		C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₄	57,32
	CH ₃ CO-	-CH ₂ -	40-42 164-66	125/0,1 mmHg	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ .HCl	47,90
20.		-CH ₂ -	136-7	138/0,5 mmHg	C ₁₃ H ₂₅ N ₃ O ₃ .HCl	57,54 50,75
	CH ₃ - CH ₃	-CH- CH ₃		116/10 mmHg	C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O ₂	59,97
25.						



Fórmula	Calculado				Hallado			
	C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
N_2O_2	59,97	10,07	13,99		59,78	9,84	14,23	
N_2O_2	61,65	10,35	13,07		61,56	10,38	13,09	
$\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$	45,99	8,42	9,75	24,69	46,08	8,37	9,66	24,50
$\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$	45,99	8,42	9,75	24,69	46,06	8,67	9,84	24,52
N_2O_2	63,12	10,60	12,26		62,85	11,42	12,43	
$\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$	47,84	8,70	9,30	23,54	47,40	9,18	9,16	23,40
N_2O_2	70,50	11,84	8,23		70,95	11,77	8,40	
N_2O_2	69,53	8,75	10,14		69,45	8,86	10,33	
$\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$	55,01	7,50	8,02	20,30	54,74	7,56	8,03	19,98
N_3O_4	57,32	6,53	14,33		57,43	6,55	14,37	
$\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	47,90	7,64	11,17	14,14	48,17	7,85	11,33	14,04
N_3O_3	57,54	9,29	15,49		57,65	9,71	15,60	
$\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$	50,75	8,51	13,66	11,52	50,54	8,30	13,55	11,48
N_2O_2	59,97	10,07	13,99		60,04	10,35	14,00	



La actividad antibacteriana de algunas de las 5-nitro-furfural-piperacinoalcanoilhidrazonas obtenidas con la puesta en práctica del procedimiento de este invento se determinó sobre los microorganismos siguientes: *Escherichia coli* 100, *Salmonella typhi* murium 1090, *Proteus vulgaris* OX, *Micrococcus pyogenes* SH511, *Bacillus subtilis* ATCC 9466, cultivados en gelosa nutritiva de Difco; sobre el *Streptococcus pyogenes* A 88, cultivado en gelosa de Difco "brain heart infusion agar", complementada con 5% de sangre de cobayo desfibrinada; y sobre el *Clostridium novyi*, cultivado en el medio líquido tioglicolado de Difco. Los resultados se examinaron después de 18 horas de incubación a 35-37°C.

Estos compuestos se ensayaron asimismo contra el *Mycobacterium tuberculosis* H 47 Re, cultivado en el medio de Kirchner-Herrmann, en presencia de 10% de suero de buey. Las comprobaciones se efectuaron al cabo de 10, 77 y 24 días.

La Tabla IV que sigue expone las contracciones activas mínimas, expresadas en microgramos por cc, de los compuestos ensayados. Los símbolos R y X tienen el significado que se les ha atribuido antes.

T A B L A IV

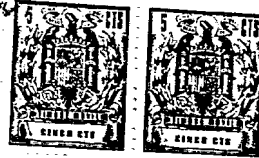


R-	-X-	E. coli	S. thyphi murium	Proteus vulgaris	M pyogenes	S pyogenes	B. subtilis	C. novy	M. tuberculosis
5. CH ₃ -	-CH ₂ -	40	40	80	20	2.5	20	160	-
CH ₃ -	-CH ₂ -CH ₂ -	20	40	-	10	20	10	160	10
CH ₃ -	-CH- CH ₃	10	40	40	10	40	5	80	80
10. C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -	10	10	40	5	10	5	160	40
C ₃ H ₇ -	-CH ₂ -	20	20	80	5	20	5	40	20
(CH ₃) ₂ CH-	-CH ₂ -	10	20	80	5	10	5	160	10
15. C ₄ H ₉ -	-CH ₂ -	10	40	80	10	40	5	40	320
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-CH ₂ -	40	160	-	10	2.5	5	80	20
C ₆ H ₅ -	-CH ₂ -	80	80	80	20	40	5	40	40
CH ₃ CO-	-CH ₂ -	20	80	160	10	5	20	-	40
20. (C ₂ H ₅) ₂ NCO	-CH ₂ -	80	-	-	10	5	10	80	40

T A B L A IV

	R-	-X-	E. coli	S. thypi murium	Proteus vulgaris	M. pyogenes
5.	CH ₃ -	-CH ₂ -	40	40	80	20
	CH ₃ -	-CH ₂ -CH ₂ -	20	40	-	10
	CH ₃ -	-CH- CH ₃	10	40	40	10
10.	C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -	10	10	40	5
	C ₃ H ₇ n-	-CH ₂ -	20	20	80	5
	(CH ₃) ₂ CH-	-CH ₂ -	10	20	80	5
15.	C ₄ H ₉ n-	-CH ₂ -	10	40	80	10
	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-CH ₂ -	40	160	-	10
	C ₆ H ₅ -	-CH ₂ -	80	80	80	20
	CH ₃ CO-	-CH ₂ -	20	80	160	10
20.	(C ₂ H ₅) ₂ NCO	-CH ₂ -	80	-	-	10

-18- B



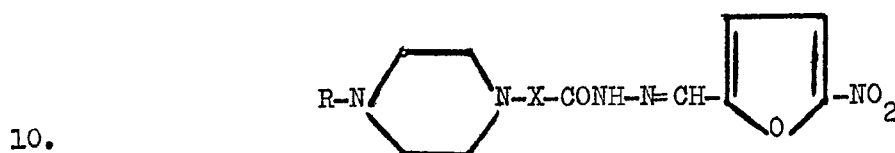
is	M pyogenes	S pyogenes	B. sub- tilis	C. novy	M. tuber- culosis
	20	2.5	20	160	-
	10	20	10	160	10
	10	40	5	80	80
	5	10	5	160	40
	5	20	5	40	20
	5	10	5	160	10
	10	40	5	40	320
	10	2,5	5	80	20
	20	40	5	40	40
	10	5	20	-	40
	10	5	10	80	40



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la demanda de patente suiza núm. 12647/67 del 11 de Septiembre de 1.967.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de 5-nitro-furfural-piperacinoalcanoilhidrazonas de la fórmula:

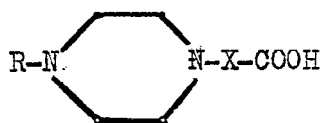


15. en la que R es hidrógeno o un radical alquílico o alquénílico de cadena lineal o ramificada, con 1 a 12 átomos de carbono, insustituido o sustituido por uno o varios grupos hidroxílicos o arílicos, un radical arílico, un radical acílico o un radical dialquilcarbamoílico; y X es un radical alquilénico de cadena lineal o ramificada, cuyas valencias están separadas por uno o dos átomos de carbono,
- 20.



asi como sus sales de adición de ácido, caracterizado por condensarse hidracina, de una parte, con 5-nitro-furfural y, de otra parte, con un ácido carboxílico de la fórmula:

5.



o un derivado funcional de éste.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que R es un radical alquílico de 1 a 4 átomos de carbono, un radical fenílico, un radical bencílico, un radical acetílico o un radical N-dietil-carbamoílico y X es un radical metilénico, etilénico o etilidénico, asi como sus sales de adición de ácido.

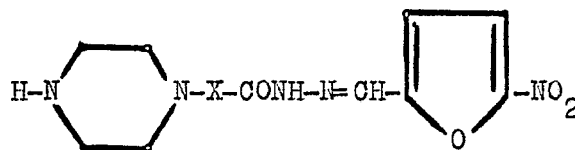
15.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por utilizarse como derivado funcional de dicho ácido un éster alquílico inferior.

20.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, salvo aquellas en las que R es hidrógeno o un radical alcohólico o dialquilcarbamoílico, caracterizado por hacerse reaccionar un éster sulfónico del alcohol de la fórmula R-OH con un compuesto de la fórmula:

25.





5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que el éster de ácido sulfónico es el éster del ácido p-toluensulfónico.

5. 6.- Procedimiento para la preparación de 5-nitro-furfural-piperacinoalcanoilhidrazonas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 20 Ago. 1968

p. a.

JAIMÉ ISERN
D. P.
Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ