



417862

P.- 55.254

F 1101-K23 (DP)/NS

Int. Cl. C 07D

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
PATENTE DE INVENCION  
en España

A nombre de DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.

entidad japonesa

establecida en 25, 3-chome, Doshomachi, Higashi-ku,  
Osaka, Japón

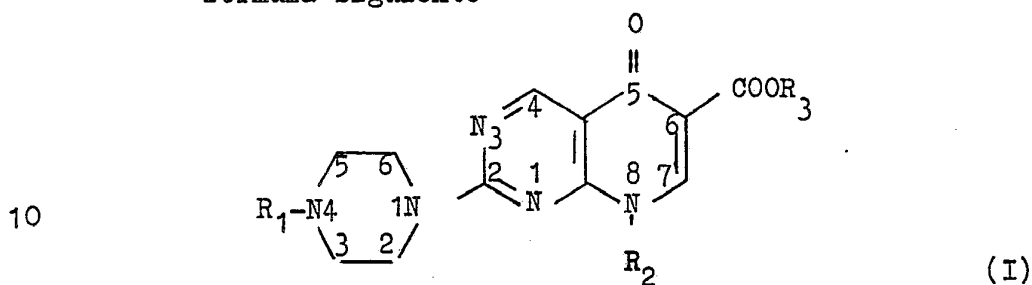
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS  
DE PIPERAZINA"

13.11.75



Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos útiles derivados de piperazina que tienen actividades antibacterianas y de compuestos intermedios de los mismos.

5 Esta invención proporciona compuestos de la fórmula siguiente



15 en la cual  $R_1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo bencilo, un grupo bencilo sustituido con metoxi, un grupo fenilo, un grupo propargilo o un grupo acilo;  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoholo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono

20 sustituido con hidroxilo o halógeno, un grupo vinilo, un grupo alilo, o un grupo bencilo;  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

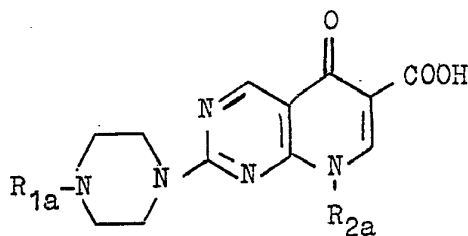
25 y sales de los mismos.



El término "grupo acilo", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones del apéndice, denota un resto de ácido carbónico o carboxílico tal como un grupo alcanóilo inferior tal como formilo, acetilo, trifluoroacetilo, o propionilo, un grupo alcoxicarbonilo inferior tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, y un grupo alcoxicarbonilo inferior sustituido con fenilo, p.ej., benciloxi carbonilo.

En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones del apéndice, el término "grupo alcoholo inferior" considerado en sí mismo o como parte de otros grupos, denota un grupo alcoholo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

De los compuestos de fórmula (I), los compuestos siguientes y las sales de los mismos son adecuados como agentes antibacterianos.



En esta fórmula,  $R_{1a}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo que tiene de 2 a 4 átomos



de carbono, un grupo fenilo o un grupo propargilo; y  $R_{2a}$  es un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoholilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono sustituido con hidrógeno o halógeno, un grupo vinilo, un grupo alilo, o un grupo bencilo.

A continuación se indican compuestos de esta invención especialmente adecuados como agentes antibacterianos.

Acido 5,8-dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico,

ácido 5,8-dihidro-8-etil-2-(4-etil-1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico,

ácido 8-bencil-5,8-dihidro-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico,

ácido 5,8-dihidro-2-(1-piperazinil)-8-vinil-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico,

ácido 8-(2-cloroetil)-5,8-dihidro-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico, y

sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o sales de metal alcalino de estos compuestos.

Los compuestos arriba descritos de esta invención se obtienen a veces en forma de hidratos y éstos están comprendidos también dentro del alcance de la pre-



17

sente invención. En la presente memoria descriptiva, estos hidratos se describirán como comprendidos dentro del alcance de los compuestos de fórmula (I) en la forma libre, no estando comprendidos dentro de las sales de los compuestos de fórmula (I).

5

Compuestos relativamente semejantes a los compuestos de esta invención se describen en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Núm. 1.129.358 (publicada en fecha 2 de octubre de 1968) y en D.O.S. Núm. 2.143.369 (publicada en fecha 9 de marzo de 1972) como agentes antibacterianos.

10

Los autores de la invención han trabajado en un intento de preparar agentes antibacterianos que sean más útiles que estos compuestos conocidos, y han encontrado que introduciendo una piperazina en la posición 2 del núcleo de pirido[2,3-d]pirimidina, se pueden obtener compuestos que tienen una actividad antibacteriana característica (en especial, contra Pseudomonas aeruginosa o Mycobacterium tuberculosis).

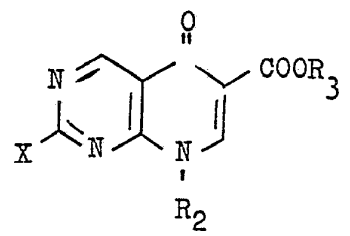
15

20

Los compuestos de fórmula (I) se preparan haciendo reaccionar compuestos (a) de la fórmula siguiente

25

13.11.75

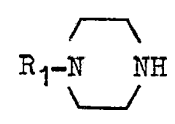


(a)

5

en la cual X es un átomo de halógeno, un grupo alco-  
hilitio inferior, un grupo alcoxi inferior, y R<sub>2</sub> y  
R<sub>3</sub> son como se ha definido arriba;  
con compuestos (b) de la fórmula siguiente

10



(b)

en la cual R<sub>1</sub> es como se ha definido arriba.

15

La reacción se lleva a cabo calentando los  
compuestos (a) y (b) a la presión atmosférica en un  
disolvente, si se desea, en presencia de una base tal  
como bicarbonato de sodio o trietilamina para dar los  
compuestos de fórmula (I) con rendimiento satisfacto-  
rio.

20

En los casos en que se utilizan como materia  
de partida compuestos (a) en los que X es un átomo de  
halógeno, se prefiere llevar a cabo la reacción en pre-  
sencia de una base, como agente de deshidrohalogenación,  
tal como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, car-

25

13.11.75



bonato de potasio, o trietilamina. Usualmente, los compuestos (a) y (b) se utilizan en cantidades estequiométricas. Además, el compuesto (b) se puede utilizar en exceso a fin de hacer que el mismo sirva también como agente de deshidrohalogenación. El compuesto (b) se puede utilizar en forma de hidrato o de sal de adición de ácido de, por ejemplo, ácido clorhídrico. La temperatura de reacción preferida está comprendida dentro del intervalo de 60°C a 120°C.

El disolvente utilizado en esta reacción debería seleccionarse de acuerdo con las propiedades de las materias a utilizar. Ejemplos del disolvente son alcoholes tales como etanol o propanol, hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno, halogenoalcanos tales como dicloroetano o cloroformo, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano o éter difenílico, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, y agua. Los disolventes se pueden utilizar aisladamente o en mezcla.

El compuesto de partida (a) puede prepararse de acuerdo con el método descrito en la memoria de la patente británica Núm. 1.129.358 antes citada. El compuesto de partida (b) es un compuesto conocido y se puede obtener por métodos conocidos.

Los compuestos de la presente invención pre-



parados en el procedimiento arriba indicado se pueden aislar y purificar por métodos usuales. Los compuestos (I) se pueden obtener en el estado libre o en forma de sal dependiendo de la selección de los materiales de partida y de las condiciones de reacción. Además, los compuestos (I) se pueden convertir en sales de aminas farmacéuticamente aceptables o sales de ácidos carboxílicos por tratamiento con ácido o álcali, o viceversa. El ácido puede ser una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos, ejemplos de los cuales son ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido oxálico y ácido metanosulfónico.

Las actividades antibacterianas de los compuestos típicos de esta invención se muestran en las Tablas I a V junto con las de los compuestos descritos en la Patente Británica o en la Patente Alemana antes indicadas.

En las Tablas II a V, los valores de dosis eficaces al 50% y de dosis letal al 50% se calcularon de acuerdo con el método de Behrens-Kaerber [*Arch. Exp. Path. Pharm.*, 162, 480 (1931)]<sup>7</sup>. Los números de los compuestos son los descritos en los Ejemplos, y los compuestos PA y AT-616 son como sigue:

25

Compuesto PA:

13.11.75

Acido 5,8-dihidro-8-etil-2-pirrolidin-5-oxopirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, que es el compuesto más valioso descrito en la Patente Británica.

5

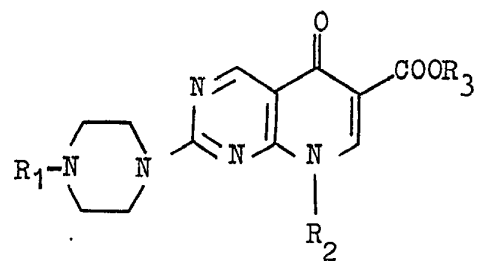
Compuesto AT-616:

Acido 5,8-dihidro-8-etil-2-(3-hidroxi-pirrolidin)-5-oxopirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico, que es el compuesto más valioso descrito en la Patente Alemana

10

1) Actividad antibacteriana in vitro contra 3 cepas de bacterias

15



20

25

13.11.75

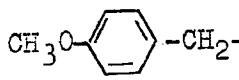
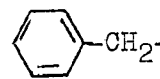


Tabla I

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	CIM ( µg/ml)		
				Staphylococcus aureus Terajima	Escherichia coli K-12	Pseudomonas aeruginosa Tsuchijima
1	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	30	1	10
2	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H	100	3	30
4	OH   CH <sub>3</sub> CHCH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	30	3	100
11	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	30	3	10
17	CH <sub>3</sub> O--CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	10	3	100
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	30	1	100
33	H		H	100	3	10
38	CH=CCH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	10	3	> 100
50	H	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	H	100	10	30
54 #	H	CH <sub>2</sub> =CH-	H	> 100	3	3
PA				10	1	100
AT-616				30	1	100

# clorhidrato.

Tabla I

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Staphyl aureus
1	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	30
2	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H	100
4	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_2^- \end{array}$	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	30
11	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	30
17		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	10
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	30
33	H		H	100
38	CH≡CCH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	10
50	H	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	H	100
54 *	H	CH <sub>2</sub> =CH-	H	>100
PA	/			10
AT-616	/			3

\* clorhidrato.



la I

	CIM ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Staphylococcus aureus Terajima	Escherichia coli K-12	Pseudomonas aeruginosa Tsuchijima
	30	1	10
	100	3	30
	30	3	100
	30	3	10
	10	3	100
	30	1	100
	100	3	10
	10	3	>100
	100	10	30
	>100	3	3
	10	1	100
	30	1	100



La concentración inhibitoria mínima CIM se determinó por el método bien conocido de dilución en serie.

Condiciones experimentales:

Medio: caldo nutriente, pH 7,0 (5 ml/tubo)

Inoculante: 1 gota de dilución 1:10<sup>5</sup> de un cultivo de caldo durante una noche por tubo

Temperatura y tiempo

de incubación: 37°C durante 48 horas).

2) Eficacia in vivo contra la infección generalizada en *Pseudomonas aeruginosa* en los ratones

TABLA II

Com- pues to N <sup>o</sup>	Vía	Dosis (mg/kg)							Dosis eficaz al 50% (mg/kg)
		200	100	50	25	12,5	6,3	3,1	
1	ip	-	-	8/8	8/8	4/8	2/8	1/8	10,5
	po	8/8	4/8	0/8	-	-	-	-	100
2	ip	-	-	8/8	-	-	-	-	< 35,4
	po	5/8	-	-	-	-	-	-	< 200
11 *	ip	-	-	-	8/8	-	-	-	< 17,7
	oi	8/8	7/8	-	-	-	-	-	< 100
21	ip	-	4/8	0/8	-	-	-	-	≠ 100
	po	4/8	-	-	-	-	-	-	≠ 200
33	ip	-	-	-	8/8	-	-	-	< 17,7
50	ip	-	8/8	7/8	1/8	-	-	-	35
PA	ip	-	0/8	-	-	-	-	-	> 100
	po	0/8	-	-	-	-	-	-	> 200
AT-616	ip	-	3/8	-	-	-	-	-	> 100
	po	1/8	-	-	-	-	-	-	> 200



Los valores numéricos de la tabla indican el número de supervivientes dividido por el número total. 0/8 significa que habían muerto la totalidad de los 8 ratones. 8/8 significa que sobrevivían los 8 ratones. El número de supervivientes del testigo sin tratar fué de 0/8:

5

Condiciones experimentales:

Organismo: Pseudomonas aeruginosa Núm. 12.

10

Ratones : Ratones macho (ddY-S) con un peso aproximado de 20 g.

Infección: Infección intraperitoneal con 50 a 100 dosis letales al 50% de una suspensión bacteriana en mucina gástrica al 4% (aproximadamente  $5 \times 10^3$  células/ratón).

15

Medicación: dos veces, aproximadamente 5 minutos y 6 horas después de la infección.

Medicamento: Una solución alcalina para administración parenteral y una suspensión en CMC al 0,2% para administración oral.

20

Observación de la mortalidad: 7 días.

i.p.: administración intraperitoneal

p.o.: administración por vía oral.

3) Eficacia in vivo contra la infección generalizada con Salmonella Typhimurium en los ratones.

25



Tabla III

Compuesto Núm.	Vía	Dosis (mg/kg)					Dosis Eficaz al 50% (mg/kg)
		100	50	25	12,5	6,3	
1	ip	-	-	8/8	8/8	4/8	6,3
	po	-	8/8	8/8	4/8	0/8	12,5
4	ip	-	8/8	-	-	-	<35,4
	po	-	8/8	-	-	-	<35,4
11 <sup>‡</sup>	po	-	8/8	-	-	-	<35,4
21	ip	-	-	8/8	-	-	<17,7
	po	-	-	8/8	-	-	<17,7
33	ip	-	-	7/8	4/8	1/8	12,5
38	po	-	8/8	6/8	0/8	-	21,0
54 <sup>‡</sup>	po	-	8/8	6/8	2/8	-	17,7
PA	ip	9/10	5/10	3/10	0/10	-	43,5
	po	10/10	4/10	3/10	0/10	-	46,7

Los valores numéricos de la Tabla indican el número de supervivientes dividido por el número total. 0/8 significa que habían muerto la totalidad de los 8 ratones. 8/8 significa que sobrevivían los 8 ratones. El número de supervivientes del testigo sin tratar fué de 0/8.

Condiciones experimentales:

Organismo: Salmonella Typhimurium S-9

Ratones : Ratones macho (ddY-S) con un peso aproximado de 20 g.



Infección: Infección intraperitoneal con  
50 a 100 dosis letales al 50% de una  
suspensión bacteriana en caldo nu-  
triente (aproximadamente  $10^5$  célu-  
las/ratón).

Medicación: dos veces al día durante 4 días,  
a partir del día de la infección.

Medicamento: una solución alcalina para admi-  
nistración parenteral y suspensión  
en CMC al 0,2% para administración  
oral.


Observación: 14 días

i.p.: administración intraperitoneal

p.o.: administración por vía oral.

4) Actividad antituberculosa in vitro

TABLA IV

Compues- to	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Mycobacterium tuberculosis		
				H <sub>37</sub> R <sub>v</sub>	Kurono	H <sub>37</sub> R <sub>v</sub> * resistente
6		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	6,3	6,3	6,3
PA	/			100	100	100

\* Cepa resistente a INH, PAS, y SM.



La concentración inhibitoria mínima (CMI:  $\mu\text{g/ml}$ ) se determinó por el bien conocido método de dilución en serie.

Condiciones experimentales:

5 Medio: Medio de Kirchner, que contiene 0,2% de albúmina de bovino, pH 7,0 (3 ml/tubo).

Inoculante: 1 gota de dilución al  $1:10^2$  de un cultivo en medio de Kirchner Modificado durante 2 semanas (DO = 0,3) por tubo.

10 DO = densidad óptica

Temperatura y tiempo de incubación: 37°C durante 3 semanas.

5) Toxicidad aguda en los ratones

Tabla V

15

Compuesto	Vía	Dosis (mg/kg)				Dosis letal al 50% (mg/kg)
		4000	2000	1000	500	
1	iv po	- 6/6	- 6/6	0/6 -	6/6 -	700 >4000

20

Los valores numéricos de esta tabla muestran el número de supervivientes dividido por el número total. 0/6 significa que la totalidad de los seis ratones murieron, y 6/6 significa que todos los ratones super-

25



vivieron.

5 El compuesto era una solución alcalina para administración por vía intravenosa y una suspensión que contenía CMC al 0,2% para administración oral, y se administró a ratones macho (ddY-S) que tenían un peso de 20 g de aproximadamente. Al cabo de 7 días, se registro el número de ratones muertos, y se estimó el valor de la dosis letal al 50%.

i.v.: administración intravenosa

10

p.o.: administración por vía oral

La dosificación clínica del compuesto (I) depende del peso corpóreo, de la edad y de la vía de administración, pero por regla general está comprendida entre 100 mg y 5 g/día, siendo preferiblemente de 200 mg a 3 g/día.

15

Los compuestos (I) pueden emplearse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas que contienen el compuesto en mezcla con un coadyuvante farmacéutico sólido o líquido, orgánico o inorgánico, adecuado para administración por vía oral, parenteral, enteral o local. Los coadyuvantes farmacéuticamente aceptables son sustancias que no reaccionan con los compuestos, por ejemplo, agua, gelatina; lactosa, almidón, celulosa, preferiblemente celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, metil

20

25

13.11.75

17



celulosa, sorbita, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcohol bencílico, gomas, propilenglicol, poli(alcoholenglicoles), metilparabén y otros coadyuvantes medicinales conocidos. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, polvo, tabletas, ungüentos, supositorios, cremas o cápsulas, o bien se pueden encontrar en forma líquida tales como soluciones, suspensiones o emulsiones. Dichas preparaciones pueden estar esterilizadas y/o pueden contener coadyuvantes tales como agentes de conservación, estabilizadores, humectantes o emulsificantes, sales para regulación de la presión osmótica, o tampones. Las preparaciones pueden contener adicionalmente otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas preparaciones se producen por métodos convencionales.

Ejemplo A

	Acido 5,8-dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico	250 g
20	Almidón	54 g
	Carboximetilcelulosa de calcio	40 g
	Celulosa microcristalina	50 g
	Estearato de magnesio	6 g

Los componentes anteriores se mezclan, se granulan y se convierten en tabletas de un modo conocido

13.11.75



per se. Se obtienen así 1000 tabletas, cada una de las cuales tiene un peso de 400 mg.

Ejemplo B

5	Acido 5,8-dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)- -5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico	250 g
	Almidón	50 g
	Lactosa	35 g
	Talco	15 g

10 Los componentes anteriores se mezclaron y se granularon, introduciéndose después en 1000 cápsulas de acuerdo con los métodos convencionales.

Ejemplo C

15	Clorhidrato del ácido 5,8-dihidro-8-etil- -2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/3,2-d/-pirimidin-6- carboxílico	5 g
	Sorbita	30 g
	Azúcar común	40 g
	Metilparabén	Una pequeña cantidad
20	Carboximetilcelulosa de sodio	Una pequeña cantidad
	Aromatizantes	Una pequeña cantidad
	Agua, cantidad sufi- ciente para llevar a	100 ml

25 Los ejemplos que siguen ilustran la prepara-  
ción de los compuestos de la presente invención. En  
todos los ejemplos, los porcentajes son en peso, a no

13.11.75

ser que se especifique otra cosa.

Los Ejemplos 1 a 14 ilustran la preparación de los compuestos de esta invención de acuerdo con el procedimiento reivindicado.

5 Ejemplo 1

Acido 5,8-dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido- $\overline{2,3-d}$ pirimidin-6-carboxílico (compuesto 1):

10 Una mezcla que contenía 1,33 g de ácido 5,8-dihidro-8-etil-2-metiltio-5-oxopirido $\overline{2,3-d}$ pirimidin-6-carboxílico, 1,94 g de piperazina hexahidratada y 20 ml de sulfóxido de dimetilo se calentó a 110°C durante una hora con agitación. El sólido separado se recogió por filtración, se lavó con etanol, y se secó después a una temperatura tal que no se elevase por  
15 encima de 50°C, para dar 1,57 g del trihidrato del producto en forma de agujas casi incoloras, de p.f. 253-255°C.

20 Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{17}O_3N_5 \cdot 3H_2O$ : C, 47,05; H, 6,49; N, 19,62;  $H_2O$ , 15,12. Encontrado: C, 46,87; H, 6,41; N, 19,54;  $H_2O$ , 15,1.

El trihidrato se secó además a 110°C para dar 1,31 g del producto anhidro, de p.f. 253 a 255°C.

25 Análisis: Calculado para  $C_{14}H_{17}O_3N_5$ : C, 55,43; H, 5,65; N, 23,09. Encontrado: C, 55,48; H, 5,74; N, 22,85.



Ejemplo 2

Acido 5,8-dihidro-8-etil-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxopirido- $\underline{2}$ ,3- $\underline{d}$ pirimidin-6-carboxílico (compuesto 3):

5 Una mezcla que contenía 1,33 g de ácido 5,8-dihidro-8-etil-2-metil-5-oxopirido- $\underline{2}$ ,3- $\underline{d}$ pirimidin-6-carboxílico, 1,30 g de 4-metilpiperazina, y 20 ml de sulfóxido de dimetilo, se calentó a 110°C durante una hora con agitación. El sólido separado se recogió por filtración, se lavó con etanol, y se recristalizó en dimetilformamida para dar 1,86 g del producto, en forma de agujas casi incoloras, de p.f. 232 a 233°C.

Ejemplo 3

15 Acido 5,8-dihidro-8-etil-2- $\underline{4}$ -(2-hidroxi-n-propil)-1-piperazinil-5-oxopirido- $\underline{2}$ ,3- $\underline{d}$ pirimidin-6-carboxílico (compuesto 4).

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, utilizando en lugar de 4-metilpiperazina 1,44 g de 4-(2-hidroxi-n-propil)piperazina, se obtienen 1,40 g del producto, en forma de agujas incoloras, de p.f. 214 a 216°C.

Ejemplo 4

25 Acido 5,8-dihidro-8-etil-2-(4-fenil-1-piperazinil)-5-oxopirido- $\underline{2}$ ,3- $\underline{d}$ pirimidin-6-carboxílico (compues-



17 NOV.

to 6).

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, utilizando en lugar de 4-metilpiperazina 1,62 g de 4-fenilpiperazina, se obtienen 1,50 g del producto, en forma de agujas de color anaranjado amarillento de p.f. 247 a 248°C.

5

Ejemplo 5

Acido 2-(4-bencil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-8-etil-5-oxopirido/2,3-d/ pirimidin-6-carboxílico (compuesto 7).

10

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando en lugar de 4-metilpiperazina 1,75 g de 4-bencilpiperazina, se obtienen 1,40 g del producto, en forma de escamas incoloras, de p.f. 204 a 206°C.

15

Ejemplo 6

Acido 2-(4-acetil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-8-etil-5-oxopirido/2,3-d/ pirimidin-6-carboxílico (compuesto 10)

20

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, utilizando en lugar de 4-metilpiperazina 1,28 g de 4-acetilpiperazina, se obtienen 1,51 g del producto, en forma de agujas amarillentas, de p.f. 298 a 300°C.

25

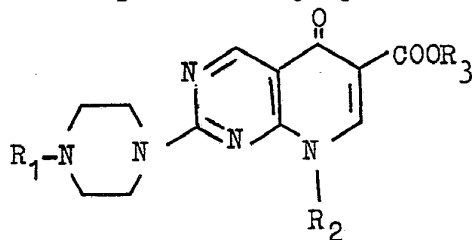
Ejemplo 7

13.11.75



Los compuestos siguientes se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 2.

5



10

15

20

25

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p.f. °C
17	CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	198 - 199
19	CH <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	251 - 255
18	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	226 - 228
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	> 300
21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	228 - 230
22	CH <sub>3</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	146 - 147
24	HCO-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	> 300
52	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>2</sub> =CH-	H	233 - 234
53	H	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	H	253 - 255
33	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	250 - 253
34	H	HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	249 - 251
37	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	H	256 - 258
38	CH≡C-CH <sub>2</sub> -	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	254 - 257
39	CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> (OMe) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	218 - 220

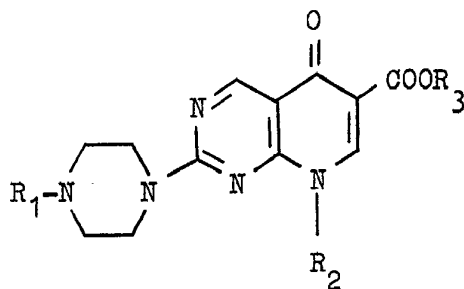
13.11.75



Ejemplo 8

Los compuestos siguientes se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 2.

5



10

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
64	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>2</sub> =CH-	H
65		CH <sub>2</sub> =CH-	H
66		CH <sub>2</sub> =CH-	H
67		CH <sub>2</sub> =CH-	H

15

20

Ejemplo 9

Acido 5,8-dihidro-2-(1-piperazinil)-8-n-propil-5-oxopirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 2).

25

Una mezcla que contenía 1,40 g de ácido



5,8-dihidro-2-metiltio-8-n-propil-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico, 2,94 g de piperazina hexahidratada, y 20 ml de sulfóxido de dimetilo se calentó a 100-110°C durante 1,5 horas. Se recogió el precipitado, se lavó con etanol, y se recristalizó después en agua para dar 1,40 g del producto, en forma de agujas incoloras, de p.f. 259 a 261°C.

Ejemplo 10

10 Acido 5,8-dihidro-2-(4-metil)-1-piperazinil)-8-n-propil-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico (compuesto 26).

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 utilizando en lugar de piperazina hexahidratada una cantidad equivalente en moles de 4-metilpiperazina, se obtiene el producto, p.f. 254-257°C.

Ejemplo 11

Acido 5,8-dihidro-8-etil-5-oxo-2-(1-piperazinil)-pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico (compuesto 1)

20 Una mezcla que contenía 1,0 g de ácido 5,8-dihidro-8-etil-2-metoxi-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico, 1,6 g de piperazina hexahidratada y 50 ml de sulfóxido de dimetilo se calentó a 100 - 110°C durante hora y media. Después de la separación del sulfóxido de dimetilo por destilación a presión reducida, el sólido residual se recristalizó en dimetilformamida para dar 1,0 g del producto, en forma de agujas incoloras, de p.f. 253 a 255°C.

13.11.75



Ejemplo 12

Acido 5,8-dihidro-8-(2-hidroxi-etil)-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxopirido-2,3-dipirimidin-6-carboxílico. (compuesto 31)

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11, se obtiene el producto, p.f. 232,5 a 233,5°C.

Ejemplo 13

2-(4-Acetil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-8-etil-5-oxopirido-2,3-dipirimidin-6-carboxilato de etilo (compuesto 42).

10

Una mezcla que contenía 1,0 g de 2-cloro-5,8-dihidro-8-etil-5-oxopirido-2,3-dipirimidin-6-carboxilato de etilo, 0,60 g de bicarbonato de sodio, 20 ml de sulfóxido de dimetilo, y 0,60 g de 1-acetilpiperazina se calentó a 120°C durante 1,5 horas, con agitación. Se separó el sulfóxido de dimetilo por destilación a vacío y el residuo se tomó en cloroformo. La solución clorofórmica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a sequedad. El sólido residual se recristalizó en una mezcla de n-hexano y acetona para dar 1,21 g del producto, de p.f. 208-210°C con descomposición.

15

20

Ejemplo 14

Clorhidrato del ácido 5,8-dihidro-2-(1-piperazinil)-8-vinil-5-oxopirido-2,3-dipirimidin-6-carboxílico

25

13.11.75



(compuesto 54).

5 A una mezcla que contenía 1,2 g de piperazina hexahidratada y 6 ml de dimetilformamida calentada a 80°C, se añadió una solución de 5,8-dihidro-2-metiltio-8-vinil-  
-5-oxopirido/2,3-dpirimidin-6-carboxilato de etilo (0,47 g) en 6 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se dejó reaccionar a la misma temperatura durante 2,5 horas, con agitación. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, se añadieron 30 ml de solución de  
10 ácido clorhídrico al 15% a la mezcla de reacción, la cual se calentó luego en un baño de vapor de agua durante 30 minutos. El sólido que precipitó se recogió, y se disolvió en 30 ml de agua. La solución acuosa resultante se trató con carbón vegetal decolorante, y a continuación se filtró. La adición de 2 ml de ácido clorhídrico concentrado al filtrado dió un sólido por enfriamiento que se recogió y se recristalizó en etanol acuoso diluido para dar 0,47 g del producto en forma de prismas  
15 incoloros, de p.f. 298 a 301°C con descomposición.

20 Los Ejemplos 15 a 19 ilustran la preparación de las sales de los compuestos de esta invención.

Ejemplo 15

5,8-Dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido  
/2,3-dpirimidin-6-carboxilato de potasio (compuesto 32)

25 A una solución de carbonato de potasio (2,76 g)

13.11.75



17 NOV 1974

5 en 60 ml de agua se añadieron 6,06 g de ácido 5,8-  
-dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/7pi  
rimidin-6-carboxílico. La mezcla resultante se calentó  
en un baño de vapor de agua hasta que se convirtió en  
una solución transparente. Se añadió etanol a la solu-  
ción, y la mezcla se mantuvo luego por debajo de la  
temperatura ambiente por enfriamiento externo a fin  
de dar el precipitado, el cual se recogió y se lavó  
con etanol. Se obtuvieron 4,2 g del producto, p.f.  
superior a 300°C.

10 Ejemplo 16

Clorhidrato del ácido 5,8-dihidro-8-etil-  
-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/7pirimidin-6-  
-carboxílico (compuesto 11).

15 A una solución agitada de ácido clorhídri-  
co alcohólico saturado (20 ml) se añadió, enfriando  
con hielo, en porciones 1,28 g de ácido 5,8-dihidro-  
-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/7pirimidin-  
-6-carboxílico.

20 La mezcla de reacción se mantuvo después en  
agitación continua, mientras que se mantenía por de-  
bajo de 5°C.

25 El precipitado resultante se recogió, y se  
lavó con etanol para dar 1,40 g del producto, en forma  
de agujas incoloras, p.f. superior a 300°C.

Ejemplo 17

Clorhidrato del ácido 5,8-dihidro-8-n-propil-  
-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/ pirimidin-6-carbo-  
xílico (compuesto 28).

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejem-  
plo 16, se obtiene el producto, de p.f. 294-295°C con  
descomposición.

Ejemplo 18

10 Acetato del ácido 5,8-dihidro-8-etil-2-(1-pipera-  
zinil)-5-oxopirido/2,3-d/ pirimidin-6-carboxílico (compues-  
to 12).

15 A una suspensión agitada que contenía 0,30 g  
de ácido 5,8-dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxopiri-  
do/2,3-d/ pirimidin-6-carboxílico y 20 ml de etanol abso-  
luto se añadieron 2 ml de ácido acético glacial a la tem-  
peratura ambiente. La mezcla de reacción se agitó duran-  
te dos horas más. El precipitado resultante se recogió,  
y se lavó con etanol para dar 0,35 g del producto, en  
forma de agujas incoloras, de p.f. 257 a 258°C.

Ejemplo 19

20 Se prepararon las sales siguientes de la misma  
manera que en el Ejemplo 18.

25 Lactato del ácido 5,8-dihidro-8-etil-2-(1-  
-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/ pirimidin-6-carboxílico  
(compuesto 13): p.f. 230 a 235°C.

417.862



Succinato del ácido 5,8-dihidro-8-etil-2-  
-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carbo  
xílico (compuesto 14): p.f. 202 a 204°C

5 Oxalato del ácido 5,8-dihidro-8-etil-2-(1-  
-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico  
(compuesto 15): p.f. 261 a 263°C.

Metanosulfonato del ácido 5,8-dihidro-8-etil-  
-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carbo  
xílico: (compuesto 16) p.f. 294 a 295°C (descomp.).

10 La presente solicitud, que corresponde a la  
presentada en Japón, con fecha 14 de Agosto de 1.972,  
bajo el Número 81288/72, se acoge a los beneficios del  
Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-  
15 trial.

- REIVINDICACIONES -

20

Los puntos de invención propia y nueva, que  
se presentan para que sean objeto de esta solicitud  
de Patente de Invención, en España, son los que se re-

25

13.11.75

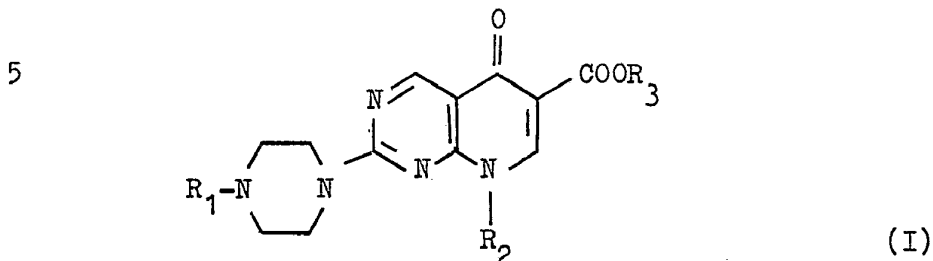
*NY*

17 NOV 1975



cogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados de piperazina de la fórmula siguiente



10 en la cual  $R_1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialcohilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo bencilo, un grupo bencilo sustituido con metoxi, un grupo fenilo, un grupo propargilo o un grupo

15 acilo;  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcohilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono sustituido con hidroxilo o halógeno, un grupo vinilo, un grupo alilo o un grupo bencilo; y  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un

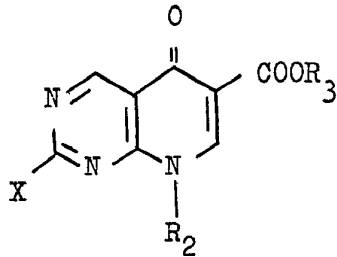
20 grupo alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y sus sales; que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25  
13.11.75

- 30 -

My

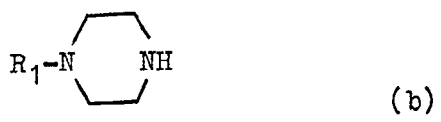
17 NOV 1975



5

en la que  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido arriba, y X es un átomo de halógeno, un grupo alcohílico inferior, o un grupo alcoxi inferior; con un compuesto de la fórmula

10



15

en la que  $R_1$  es como se ha definido arriba; y opcionalmente transformar el compuesto de fórmula (I) así obtenido en una sal de adición de ácido o una sal alcalina haciéndolo reaccionar con un ácido o un álcali adecuado.

20

2ª.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados de piperazina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

13.11.75

N/

17 NOV 1975


Esta Memoria consta de treinta y tres hojas  
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

17 NOV. 1975

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder.



13.11.75  
IAG/

