

424851
424851



P.- 57.207

F 2003-K25
(DP)/HK

F.C. 24-12-75

Int. Cl. C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.

entidad japonesa

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE
PIPERAZINA"

(Clase Internacional C07d)

16.4.74
H.M.C.

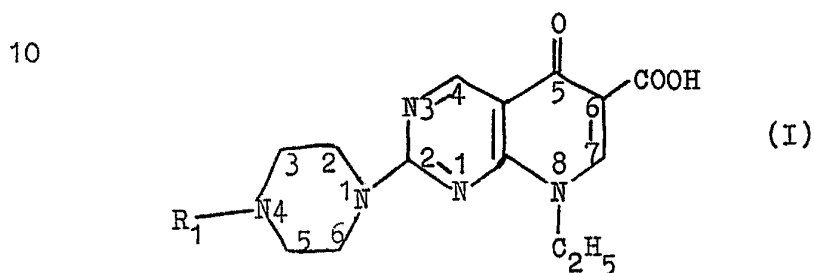
424851

25 MAR 1954



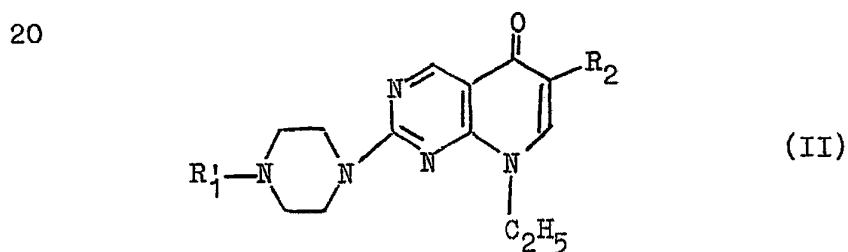
Este invento se refiere a derivados de piperazina nuevos y útiles y a sus sales farmacéuticamente aceptables en calidad de agentes antibacterianos, y a los productos intermedios de los mismos, y a un procedimiento para la obtención de los mismos.

Los derivados de piperazina útiles como agentes antibacterianos son los representados por la fórmula siguiente:



15 en donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior.

Los productos intermedios de los mismos se representan por la fórmula siguiente:



25 en donde R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alco-



495051

27

hilo inferior o un grupo acilo y R_2 es un grupo ciano, un grupo alcoxicarbonilo inferior, o un grupo alcanoilo inferior.

El grupo acilo para R_1 representa un grupo seleccionado de formilo, acetilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y benzoilo, pero es especialmente preferido el grupo acetilo.

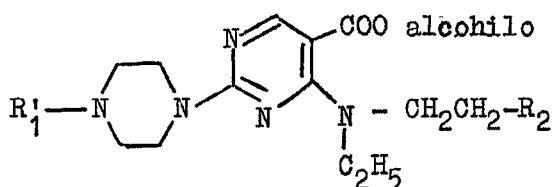
El grupo alcoholo inferior para R_1 significa un grupo alcoholo que tiene 1 a 4 átomos de carbono tal como metilo, etilo o butilo. Son preferidos los grupos metilo y etilo.

El grupo alcoxicarbonilo inferior o alcanoilo inferior para R_2 respectivamente significa un grupo alcoxicarbonilo o alcanoilo que tiene 2 a 5 átomos de carbono, tal como etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, propoxicarbonilo, acetilo o propionilo.

Los compuestos de este invento se sintetizan como sigue:

Primero un compuesto de la fórmula:

20



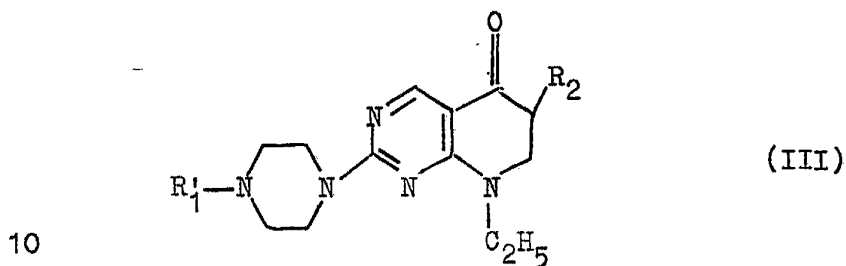
(IV)

25

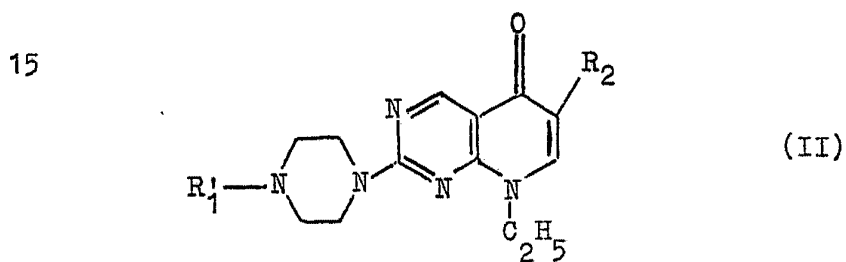


424851

en donde R_1^1 y R_2 son tal como se ha definido anteriormente, y el alcoholilo es un grupo alcoholilo preferiblemente que contiene 1 a 6 átomos de carbono, se somete a una reacción de Dieckmann, y el compuesto resultante de la fórmula:



en donde R_1^1 y R_2 son tal como se ha definido anteriormente, se deshidrogena para formar un compuesto de la fórmula siguiente:



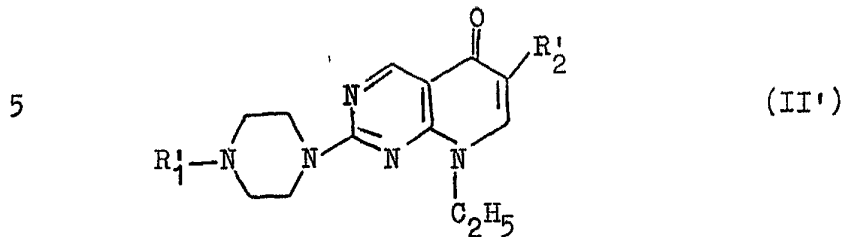
20 en donde R_1^1 y R_2 son tal como se han definido anteriormente, que es un producto intermedio.

La hidrólisis u oxidación del producto intermedio resultante (II) de acuerdo con la naturaleza del radical R_2 da un compuesto útil como agente
25 antibacteriano. Específicamente, el compuesto útil

424851

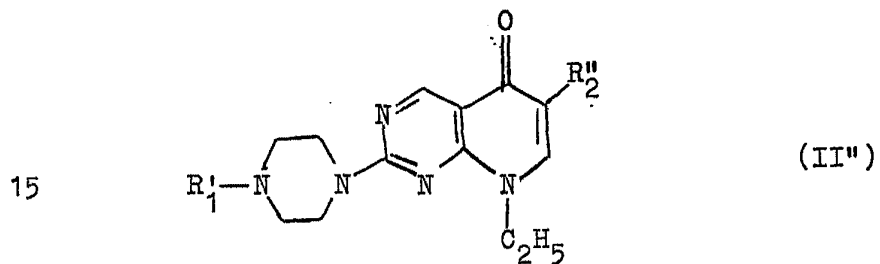


del invento se prepara hidrolizando un compuesto de la fórmula:



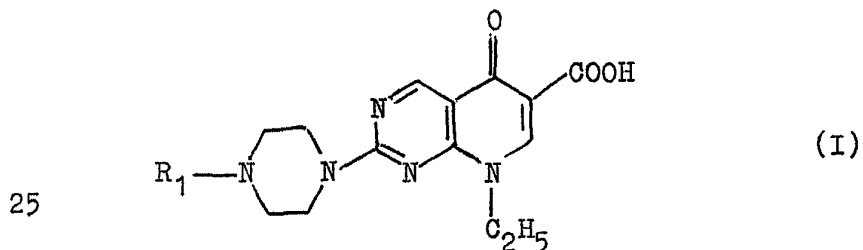
en donde R₁' es tal como se ha de finido anteriormente, y R₂' es un grupo ciano o un grupo alcoxicarbonilo inferior; o por oxidación de un compuesto de la fórmula:

10



en donde R₁' es tal como se ha definido anteriormente, y R₂'' es un grupo alcanoilo inferior, seguido, si se desea, por hidrólisis, para formar un compuesto de la fórmula (I)

20

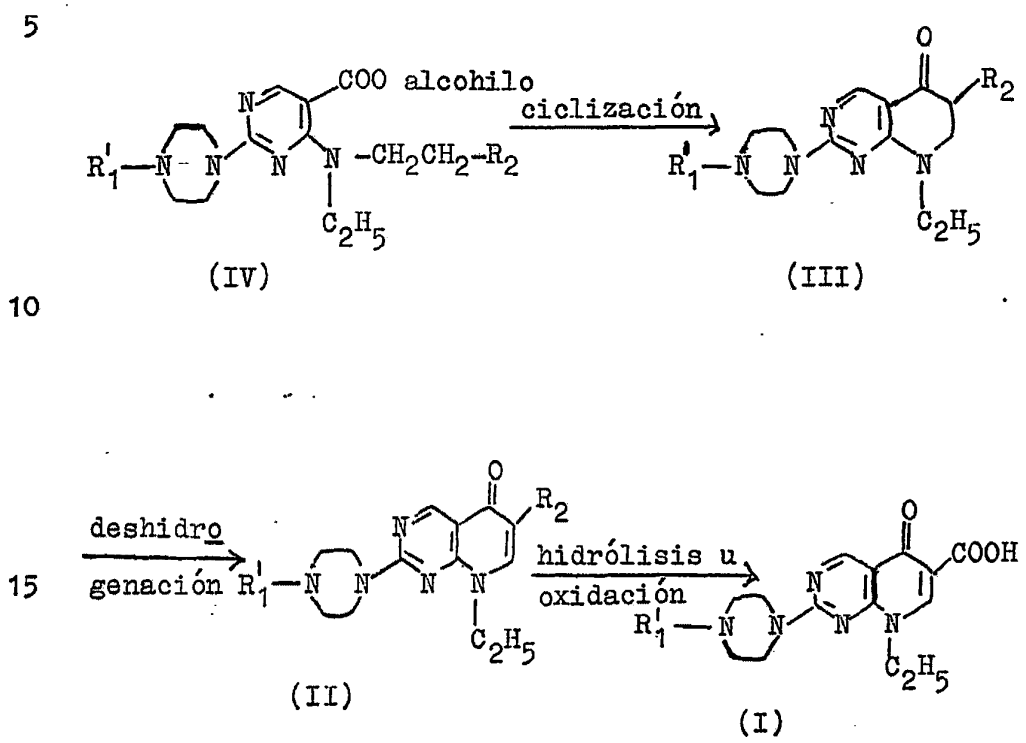


27 FEB 1975

424851

en donde R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol inferior.

Las reacciones anteriores pueden resumirse esquemáticamente como sigue:



La ruta de reacción se describirá específicamente a continuación.

Procedimiento desde el compuesto (IV) hasta el compuesto (III)

(ciclización intramolecular)

El compuesto (IV) se hace reaccionar por calentamiento en un disolvente en presencia de un ca-

424851

23



talizador básico usado convencionalmente para la reacción de Dieckmann, por ejemplo, sodio o potasio metálico, hidruro de sodio, o etóxido de sodio, con lo cual se cicliza intramolecularmente el compuesto para formar el compuesto (III). Esta reacción puede efectuarse con mejores resultados si se añade una cantidad catalítica de metanol o etanol u otro alcohol inferior. Son muy adecuados como disolventes para empleo en esta reacción los hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno o éteres tales como el dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol. La temperatura de calentamiento no está particularmente restringida, pero usualmente, se prefiere emplear temperaturas dentro del intervalo de 60 a 180°C.

Procedimiento desde el compuesto (III) hasta el compuesto (II)

El compuesto (III) y un agente de deshidrogenación convencional, tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), tetracloro-1,4-benzoquinona (cloranilo), tetracianoetileno, paladio-carbon (Pd-C), N-bromosuccinimida (NBS), dióxido de manganeso, o dióxido de selenio, se calientan durante un cierto período de tiempo a una temperatura próxima al punto de ebullición del disolvente utilizado.

424851

23 DEC 1974



O el compuesto (III) se calienta en el disolvente anterior sin emplear un agente de deshidrogenación. O el compuesto (III) se calienta directamente a una temperatura superior a su punto de fusión, con lo
5 cual se forma el compuesto (II). El disolvente preferido es un disolvente inerte, por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno, un éter tal como dioxano o un alcohol tal como metanol o etanol. La temperatura de calentamiento es
10 de 60 a 260°C.

Procedimiento desde el compuesto (II') al compuesto (I) (hidrólisis)

De los compuestos (II), el compuesto (II') en el cual R_2 es un grupo ciano o un grupo alcóxicarbonilo inferior se hidroliza por un método usual para formar el compuesto (I). Esta reacción puede efectuarse calentando el compuesto (II') con un ácido mineral, y vertiendo el producto de reacción en agua; o calentando (70 a 120°C) o calentando moderadamente
15 este compuesto en un disolvente tal como agua o un éter de alto punto de ebullición que contiene agua tal como dioxano o 1,2-dimetoxietano o un alcohol que contiene agua como etanol, propanol o etilenglicol, en presencia de un ácido orgánico o un ácido
20 mineral.
25

10-12-74.

424851



También, esta reacción puede realizarse por calentamiento o calentamiento moderado del compuesto (II') junto con agua o un alcohol que contiene agua en presencia de una base.

5 El compuesto en el que R_2 es un grupo alcoxycarbonilo inferior experimenta hidrólisis bajo condiciones más suaves que el compuesto en el cual R_2 es un grupo ciano.

10 Ejemplos del ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico o ácido toluensulfónico.

15 Ejemplos de la base son los hidróxidos de metal alcalino tales como el hidróxido de sodio o el hidróxido de bario, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio y acetato sódico.

20 En el compuesto en el cual R_1 es un grupo acilo, el grupo acilo se hidroliza en la reacción anterior y se reemplaza por un átomo de hidrógeno.

Procedimiento desde el compuesto (II'') al compuesto (I) (oxidación)

25 De los compuestos de la fórmula (II), los compuestos (II'') en los que R_2 es un grupo alcanilo

424851



23 Dic. 1974

inferior pueden oxidarse a compuestos de fórmula (I) por un método usual. Esta reacción puede realizarse disolviendo o poniendo en suspensión el compuesto (II") en un disolvente, y haciendo que actúe sobre él un agente oxidante.

5

Los agentes oxidantes adecuados que pueden emplearse en esta reacción son, por ejemplo, permanganatos tales como permanganato de potasio, hipohalogenitos tales como hipoclorito de potasio, hipobromito sódico o hipoyodito sódico y ácido nítrico. En esta reacción, también puede emplearse un método de oxidación directo en el cual una mezcla de yodo y piridina se hace primeramente actuar sobre el compuesto y luego el producto resultante se trata con un álcali.

10

15

El caso de hacer reaccionar el compuesto (II) con bromo o yodo en una solución de hidróxido de sodio o de hidróxido de potasio es igual que la oxidación con un ácido hipohalogenoso.

20

El disolvente y las temperaturas de reacción deben seleccionarse de acuerdo con las propiedades del agente oxidante utilizado. Los disolventes adecuados son agua, éteres tales como dioxano, o 1,2-dimetoxietano, cetonas tales como acetona, piridinas tales como piridina o picolina, compuestos halógeno-

25

10-12-74.

424351

23 DIC 1974



5 alcanos tales como cloroformo o tetraclorometano,
alcoholes tales como etanol o t-butanol, o mezclas
de agua con los disolventes orgánicos anteriores.
Generalmente, la reacción transcurre suficientemente
a la temperatura ambiente o con enfriamiento con
hielo.

10 Los compuestos (II') en los cuales R_1 es
un grupo acilo pueden oxidarse y luego hidrolizarse,
u oxidarse bajo tales condiciones que induzcan la
hidrólisis.

15 En la producción del compuesto (II) o (I)
partiendo del compuesto (IV) en la serie de reaccio-
nes anteriores, el producto de cada una de las eta-
pas puede aislarse y luego someterse a la reacción
subsiguiente, pero también puede someterse directa-
mente a la reacción subsiguiente sin aislamiento y
purificación. Si la reacción es catalítica, la tem-
peratura, el disolvente, etc. se eligen adecuadamente,
de modo que el compuesto (II) o (I) puedan obte-
20 nerse en una etapa desde los compuestos (IV) o (III).
Estas reacciones también están incluidas dentro del
método del presente invento. Sin embargo, en el ca-
so de un método que cubre solamente la etapa final
de obtener el compuesto (I), hidrolizando el compues-
to (II') aislado, está omitido el caso de un compues-
25

10-12-74.

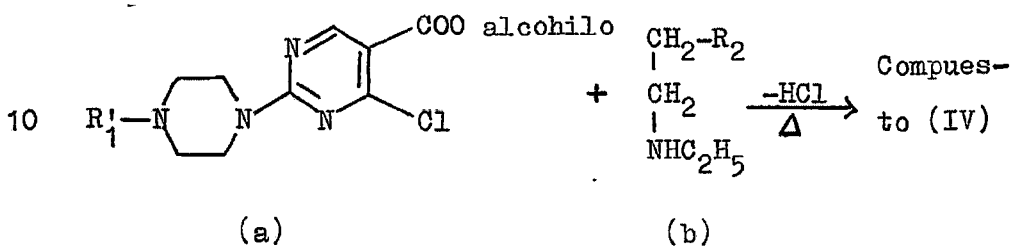
424851

25



to (II') en el cual R_2' es un grupo alcóxicarbonilo inferior.

El material de partida de la fórmula (IV) es un nuevo compuesto, y puede obtenerse fácilmente calentando los compuestos (a) y (b) en presencia de una base, tal como se muestra a continuación.



en donde R_1' y R son tal como se han definido anteriormente.

15 Los compuestos (I) de este invento preparados en el procedimiento anterior pueden aislarse y purificarse por métodos usuales. Los compuestos (I) pueden obtenerse en estado libre, hidratados o en forma de una sal dependiendo de la selección de los materiales de partida de las condiciones de reacción. Además, los compuestos (I) pueden convertirse en sales de amina farmacéuticamente aceptables o sales de ácido carboxílico por tratamiento con ácido o con álcalis, o viceversa. El ácido puede ser de una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos, ejemplos de

20

25

424851



los cuales son ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido oxálico y ácido metanosulfónico.

La dosificación clínica del compuesto (I) depende del peso corporal, la edad y la ruta de administración pero generalmente está comprendida en el margen de 100 mg - 5 g/día, preferiblemente de 200 mg-3g/día.

El compuesto (I) puede emplearse como medicina, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contienen el compuesto mezclado con coadyuvantes farmacéuticos sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos adecuados 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, metilcelulosa, sorbita, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcohol bencílico, gomas, propilenglicol, polialcohilenglicoles, metilparabene y otros coadyuvantes conocidos en medicina. Los preparados farmacéuticos pueden ser, por ejemplo, polvos, tabletas, ungüentos, supositorios, cremas o cápsulas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o.

424851

25



emulsiones. Dichos preparados pueden esterilizarse y/o contener agentes auxiliares tales como conservadores, estabilizadores, humectantes o emulsificantes, sales para regular la presión osmótica o tampo-
5 nes. Además pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados se obtienen por métodos convencionales.

Los compuestos (I) y sus sales tienen actividades antibacterianas superiores y se aplican
10 en diversas formulaciones como medicamentos para uso humano y como medicinas para empleo veterinario.

Las actividades antibacterianas de los compuestos típicos de este invento se muestran en las Tablas I a IV.

15 En las Tablas II a IV, los valores de la ED₅₀ y la DL₅₀ fueron calculados de acuerdo con el método de Behrens-Kaerber (Arch. Exp. Path. Pharm., 162, 480 (1931))

Los compuestos números 1 a 4 de las Tablas
20 siguientes representan lo siguiente.

Compuesto nº 1: ácido 8-etil-5,8-dihidro-5-oxo-2-(1-piperazinil)pirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxílico.

Compuesto nº 2: ácido 8-etil-2-(4-metil-1-
25 piperazinil)-5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-d7pirimidin-

424851



6-carboxílico.

Compuesto nº 3: ácido 8-etil-2-(4-etil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-d/ pirimidin-6-carboxílico.

5 Compuesto nº 4: clorhidrato del ácido 8-etil-5,8-dihidro-5-oxo-2-(1-piperazinil)pirido/2,3-d/ pirimidin-6-carboxílico.

1) Actividad antibacteriana in vitro

Tabla 1

10

Compues to Nº	Staphylococcus aereus	Escherichia coli	Shigella flexneri	Pseudomonas aeruginosa
	CIM ($\mu\text{g/ml}$)			
1	30	1	1	10
15 2	30	1	3	100
3	30	1	3	100
4	30	3	1	10

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

Condiciones experimentales:

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

25 Inóculo: 1 gota de dilución $1:10^5$ de un cultivo de caldo de una noche por tubo.

424851

25



Temperatura de incubación y tiempo: 37°C durante 48 horas

2) Eficacia in vivo contra la infección sistemática con *Pseudomonas aeruginosa* en ratones.

5

Tabla II

Compuesto Nº	Ruta	Dosis (mg/kg)							DE ₅₀ (mg/kg)
		200	100	50	25	12,5	6,3	3,1	
10 1	ip	-	-	8/8	8/8	4/8	2/8	1/8	10,5 100
	po	8/8	4/8	0/8	-	-	-	-	
3	ip	-	4/8	0/8	-	-	-	-	± 100 ± 200
	po	4/8	-	-	-	-	-	-	
4	ip	-	-	-	8/8	-	-	-	<17,7 <100
	po	8/8	7/8	-	-	-	-	-	

15 Los valores numéricos de la Tabla muestran el número de supervivientes/número total. 0/8 significa que de 8 todos los ratones murieron. 8/8 significa que de 8 todos los ratones sobrevivieron: El índice de supervivencia de los testigos no tratados era 0/8.

20 Condiciones experimentales:

Organismo: *Pseudomonas aeruginosa* Nº 12

Ratones: ratones macho (ddY-S) que pesaban aproximadamente 20 g.

25 Infección: infección intraperitoneal con

424851



50 a 100 DL_{50} (aproximadamente 5×10^3 células/ratón) de una suspensión bacteriana en mucina gástrica al 4%.

5 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.

Observación: 7 días.

10 ip: administración intraperitoneal

po: administración oral

3) Eficacia in vivo infección sistémica con *Salmonella typhimurium* en ratones.

Tabla III

15

Compuesto Nº	Ruta	Dosis (mg/kg)					DE_{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
3	ip	-	-	8/8	-	-	<17,7
	po	-	-	8/8	-	-	<17,7
4	po	-	8/8	-	-	-	<35,4

20

25 Los valores numéricos de la Tabla muestran el número de supervivientes/número total. 0/8 signi-



424851

fica que de 8 la totalidad de los ratones murieron.
8/8 significa que de 8 la totalidad de ratones sobrevivieron. El índice de supervivencia de los testigos no tratado era 0/8.

5 Condiciones experimentales.

Organismo: *Salmonella typhymurium* S-9

Ratones: ratones machos (ddY-S) que pesaban aproximadamente 20 g.

10 Infección: infección intraperitoneal con 50 a 100 DL_{50} (aproximadamente 10^5 células/ratón) de una suspensión bacteriana en caldo nutriente.

Medicamento: dos veces por día durante 4 días desde el día de la infección.

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

Observación: 14 días

ip: administración intraperitoneal

20 po: administración oral

424851



4) Toxicidad aguda en ratones

Tabla IV

5 Compues- to Nº	Ruta	Dosis (mg/kg)				DL ₅₀ (mg/kg)
		4000	2000	1000	500	
1	iv	-	-	0/6	6/6	700
	po	6/6	6/6	-	-	>4000

10 Los valores numéricos de la Tabla muestran el número de supervivientes/número total. 0/6 significa que de 6 la totalidad de los ratones murieron y 6/6 significa que la totalidad de los ratones sobrevivieron.

15 El compuesto se encontraba en solución alcalina para administración intravenosa y en suspensión que contenía CMC al 0,2% para administración oral, y se administró a ratones macho (ddY-S) que pesaban aproximadamente 20 g. Después de 7 días, fue
20 registrada la incidencia de muerte y se estimó el valor de la DL₅₀.

iv: administración intravenosa

po: administración oral

25 El invento se ilustrará además con los siguientes Ejemplos:



424851

Ejemplo A

	ácido 5,8-dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxo- pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico	250 g
	Almidón	54 g
5	Carboximetil-celulosa de calcio	40 g
	Celulosa microcristalina	50 g
	Estearato de magnesio	6 g

Los componentes anteriores se mezclaron, granularon y se transformaron en tabletas de un modo conocido per se. Así se obtuvieron 1000 tabletas que pesaba cada una 400 mg.

Ejemplo B

	Acido 5,8-dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxo- pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico hidrata- do	300 g
	Almidón	50 g
	Lactosa	35 g
	Talco	15 g

Los componentes anteriores fueron mezclados y granulados y cargados en 1000 cápsulas de acuerdo con métodos convencionales.

Ejemplo C Preparación de una suspensión

25	Clorhidrato del ácido 5,8-dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico	5 g
----	--	-----

424851

25



	Sorbita	30 g
	Azúcar	40 g
	Metilparabene	Cantidad pequeña
	Carboximetil-celulosa sódica	Cantidad pequeña
5	Agente de sabor	Cantidad pequeña
	Agua para completar	100 ml

Ejemplo 1

Acido 8-etil-2-(4-metil-1-piperazinil)-5,8-
dihidro-5-oxopirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxílico

10 Una mezcla que contenía 3,0 g de 8-etil-
2-(4-metil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-5-oxopirido/2,
3-d7pirimidin-6-carbonitrilo, 270 ml de ácido acético,
y 150 ml de ácido clorhídrico concentrado fue
15 calentada a 90°C durante 25 horas. La mezcla se con-
centró hasta sequedad a vacío. El residuo resultante
se neutralizó por adición de una solución acuosa al
5% de hidróxido de sodio y se extrajo con cloroformo.
El extracto, después de secado fue concentrado para
dejar un sólido crudo que se recristalizó en etanol
20 dando 2,6 g del producto, p. de f.: 232-233°C.

Ejemplo 2

Acido 8-etil-2-(4-etil-1-piperazinil)-5,8-
dihidro-5-oxopirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxílico

25 Se repitió el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1 empleando 8-etil-2-(4-etil-1-piperazinil)-



5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-d/ pirimidin-6-carbonitrilo. Se obtuvo el producto, p. de f. 228-230°C.

Ejemplo 3

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

Una mezcla que contenía 5,0 g de 2-(4-acetil-1-piperazinil)-8-etil-5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-d/ pirimidin-6-carbonitrilo, 200 ml de ácido acético y 200 ml de ácido clorhídrico concentrado fue calentada a 90°C durante 3 horas. La mezcla fue concentrada hasta sequedad a vacío. Al residuo se añadió una pequeña cantidad de ácido clorhídrico concentrado. Se recogió un clorhidrato resultante y se lavó con etanol dando 4,7 g del clorhidrato, p. de f. superior a 300°C.

El clorhidrato (2,0 g) se disolvió en una solución acuosa al 5% de hidróxido de sodio. La solución resultante se ajustó a un pH de 5,5 con ácido acético dando un precipitado que se recogió y recristalizó en dimetilformamida y luego se secó a una temperatura tal que no se elevara por encima de 50°C dando 1,91 g del compuesto trihidratado en forma de agujas casi incoloras, p. de f. 253-255°C.

25 Análisis.- Calculado para $C_{14}H_{20}N_5 \cdot 3H_2O$:
C, 47,05; H, 6,49; N, 19,62; H_2O , 15,12. Encontrado:



424851

C, 46,87; H, 6,41; N, 19,54; H₂O, 15,1.

El compuesto trihidratado fue secado adicionalmente a 110°C para dar 1,56 g del producto anhidro, p. de f. 253-255°C.

5 Análisis.- Calculado para C₁₄H₁₇O₃N₅: C, 55,43; H, 5,65; N, 23,09. Encontrado C, 55,48; H, 5,74; N, 22,85.

Ejemplo 4

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

A una solución de hipobromito sódico, que se preparó por adición de 3,8 g de bromo a una mezcla que contenía dioxano (10 ml) y a una solución acuosa al 15% (16 ml) de hidróxido de sodio con enfriamiento por debajo de 10°C se añadieron 2,0 g. de 15 6-acetil-8-etil-5,8-dihidro-2-(4-metil-1-piperazini)-5-oxopirido/2,3-d/ pirimidina con agitación. Después de que la mezcla fue dejada reposar a temperatura ambiente durante dos horas, el bromoformo formado como subproducto se eliminó por extracción con cloro- 20 formo. La capa acuosa alcalina se neutralizó con ácido acético para separar el sólido que se recogió y recristalizó en etanol diluido dando el producto, p. de f. 232-233°C.

25



424851

Ejemplo 5

8-etil-2-(4-metil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxilato de etilo.

5 A una solución de 8-etil-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxilato de etilo (3,0 g) en 100 ml de benceno anhidro se añadieron 2,8 g de cloranilo, y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar, el sólido separado se recogió y recristalizó en dimetilformamida dando 2,8 g del producto, p. de f. 146-147°C.

Ejemplo 6

15 8-etil-2-(4-metil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-d7pirimidin-6-carbonitrilo

Dos gramos de 8-etil-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d7pirimidin-6-carbonitrilo se calentaron directamente a 220°C durante 7 minutos, y después de enfriamiento, se recristalizó en metanol para dar 1,7 g del producto, p. de f. 255-258°C.

Ejemplo 7

8-etil-2-(4-metil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxilato de etilo

25 A una solución de 4-(etil-2-etoxicarbonile-

424851

25



til)amino-2-(4-metil-1-piperazinil)piridimin-5-carboxilato de etilo (4,0 g) en 10 ml de 1,2-dimetoxietano se añadieron 0,75 g de hidruro de sodio a 50% y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. Después de la eliminación del disolvente el residuo resultante se neutralizó con ácido acético y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separó por destilación dando un producto intermedio, que si se desea, se recristaliza en n-hexano-acetona dando 8-etil-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxilato en una forma pura, p. de f. 97-100°C.

El tetrahidro-ester intermedio obtenido se disolvió en benceno y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. El sólido separado al enfriar se recogió y recristalizó en dimetilformamida dando 2,5 g de producto, p. de f. 146-147°C.

Ejemplo 8

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

A una mezcla que contenía 4-(etil-2-cianoetil)amino-2-(4-metil-1-piperazinil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (4,3 g) y 10 ml de dioxano se añadieron 0,8 g de hidruro sódico al 50% a temperatura am-

424851

25 A.



biente con agitación y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de la eliminación del disolvente, el residuo resultante se neutralizó con ácido acético y se extrajo con cloroformo. El extracto se trató como en el Ejemplo 7 y se obtuvo un producto intermedio, que si se desea, se recrystaliza en n-hexano-acetona dando 8-etil-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirilo/2,3-d/pirimidin-6-carbonitrilo en forma pura, p. de f. 172-174°C.

10 El tetrahydro-carbonitrilo se disolvió en 100 ml de benceno anhidro y se añadieron al mismo 2,5 g de cloranilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. El sólido separado al enfriar se recogió y se recrystalizó en metanol dando 2,9 g del producto, p. de f.: 255-258°C.

Ejemplo 9

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

20 A una mezcla que contenía 5,0 g de 2-(4-acetil-1-piperazinil)-4-(etil-2-cianoetil)aminopirimidin-5-carboxilato de etilo y 50 ml de éter dimetílico de etilenglicol se añadieron 2,0 g de hidruro sódico al 50%. Luego la mezcla fue calentada a 95°C durante una hora. La mezcla fue concentrada hasta sequedad a vacío y el residuo resultante se neutralizó

424851

25



con ácido acético y se extrajo con cloroformo. El disolvente se evaporó del extracto dando un producto intermedio oleoso, 2-(4-acetil-1-piperazinil)-8-etil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d7pirimidin-6-carbonitrilo. El nitrilo sin purificación adicional se disolvió en 50 ml de benceno y se le añadieron 2,5 g de cloranilo. La mezcla fue calentada a reflujo durante 30 minutos. El sólido separado al enfriar, fue recogido, lavado con benceno, y recristalizado en metanol dando 3,4 g del producto, p. de f. 317°C.

Ejemplo 10

2-(4-acetil-1-piperazinil)-8-etil-5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxilato de etilo

Siguiendo el método descrito en el Ejemplo 9, empleando 2-(4-acetil-1-piperazinil)-4-(etil-2-etoxicarboniletíl)aminopirimidin-5-carboxilato de etilo como material de partida, se obtuvo el producto, p. de f. 208-210°C (con descomposición).

Ejemplo 11

6-acetil-8-etil-5,8-dihidro-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxo-pirido/2,3-d7pirimidina

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 9, empleando 2-(4-acetil-1-piperazinil)-4-(etil-3-oxobutil)aminopirimidin-5-carboxilato de etilo se obtuvo el producto, p. de f. 198-200°C.

424851

25 AB.



Ejemplo 12

Acido 8-etil-5,8-dihidro-5-oxo-2-(1-piperazinil)pirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxílico

Empleando 5,0 g de 4-(etil-2-etoxicarbonile-
5 til)-amino-2-(1-piperazinil)pirimidin-5-carboxilato
de etilo en calidad de material de partida, se pre-
paró del mismo modo que en el Ejemplo 9 el 5,8-dihidro-8-etil-5-oxo-2-(1-piperazinil)pirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxilato de etilo intermedio. Dicho producto intermedio, si se desea se purifica por recristalización en acetona, p. de f. 156-158°C. El carboxilato se disolvió en 30 ml. de solución acuosa del 7% de hidróxido sódico calentando a 90°C durante 20 minutos. Después del enfriamiento, la solución resultante se neutralizó con ácido acético dando un precipitado que se recogió y recristalizó en dimetilformamida. Se obtuvieron 4,3 g del producto, p. de f. 253-255°C.

Ejemplo 13

20 Acido 8-etil-5,8-dihidro-5-oxo-2-(1-piperazinil)pirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxílico

Empleando 10,0 g de 4-(etil-3-oxobutil)amino-2-(1-piperazinil)-pirimidin-5-carboxilato de etilo como material de partida se preparó del mismo modo que en el Ejemplo 9 la 6-acetil-8-etil-5,8-dihidro-

23 DEC 1974

424851

dro-5-oxo-2-(1-piperazinil)pirido/2,3-d/pirimidina. Este producto intermedio (7,3 g), sin purificación adicional fue tratado y oxidado del mismo modo que en Ejemplo 4 dando 4,2 g del producto de p. de f.

5 235-255°C.

Ejemplo 14

4-(etil-2-etoxicarboniletíl)amino-2-(4-metil-2-piperazinil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

A una solución de 3,9 g de 4-cloro-2-(4-metil-1-piperazinil)pirimidin-5-carboxilato de etilo en 10 ml de éter dimetílico de dietilenglicol se añadieron 2,4 g de 3-etilaminopropionato de etilo y 1,3 g de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se calentó a 140-150°C durante 2 horas. Después de eliminar el disolvente, el residuo se recogió en cloroformo. La solución de cloroformo se lavó con agua, secó, y concentró dejando el producto aceitoso. El aceite se cromatografió sobre gel de sílice con cloroformo como eluyente, dando el producto en forma pura. La estructura del producto se confirmó por su espectro de absorción de infrarrojo (IR) y espectro de resonancia magnética nuclear (NMR).

Espectro IR (película líquida, cm⁻¹): 1730, 1700, 1678, 1350, y 1230. Espectro RMN (CDCl₃, ppm/δ): 8,50 (1H, singlete), 4,27 (2H, cuartete, J=7) Hz, 3,90-

424851



3,83 (4H, multiplete), 2,34 (3H, singlete); 1,33 (3H, triplete, $J=7$ Hz), 1,25 (3H, triplete, $J=7$ Hz), y 1,20 (3H, triplete, $J=7$ Hz).

Ejemplo 15

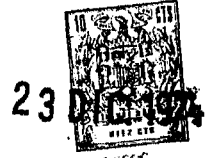
5 4--(etil-2--cianoetil)amino-2-(4-metil-1-pi-
perazinil)pirimidin-5-carboxilato de etilo

 Siguiendo el procedimiento descrito en el
Ejemplo 14 empleando 1,6 g de 3-etilaminopropionitri-
lo en lugar de 3-etilaminopropionato de etilo, se ob-
10 tuvo el producto aceitoso.

Espectro IR (película líquida, cm^{-1}): 2240, 1698,
1568, y 1578. Espectro RMN (CDCl_3 , ppm/): 8,60 (1H,
singlete), 3,71 (2H, cuartete, $J=7$ Hz), 3,40 (2H,
cuartete, $J=7$ Hz), 1,35 (3H, triplete, $J=7$ Hz), y
15 1,24 (3H, triplete, $J=7$ Hz).

 La presente solicitud, que corresponde a
la presentada en Japón, el 3 de Abril de 1973, bajo
el N° 38453/73, el 21 de Mayo de 1973, bajo el N°
56544/73 y el 7 de Junio de 1973, bajo el N° 64464/73,
20 se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigen-
te Estatuto sobre propiedad Industrial.

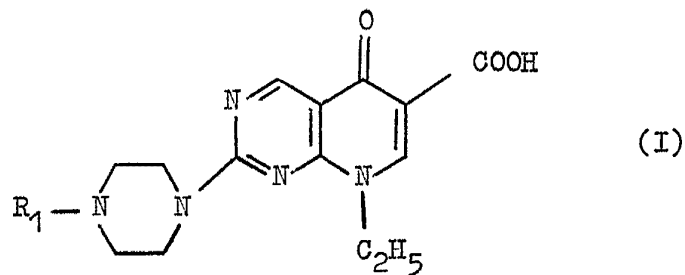
424851



REIVINDICACIONES

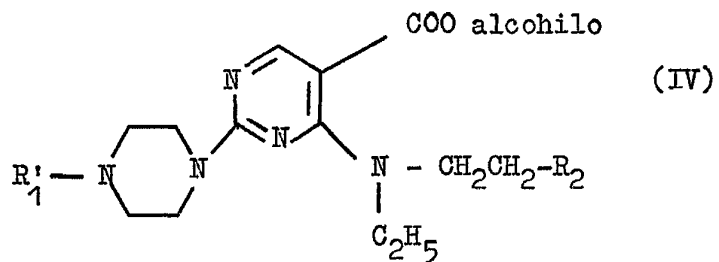
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

- 5 1a.- Un procedimiento para preparar derivados de piperazina de la fórmula



en donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, y su sal farmacéuticamente aceptable, que comprende: someter a una reacción de Dieckmann un compuesto de la fórmula

10



10-72-74.

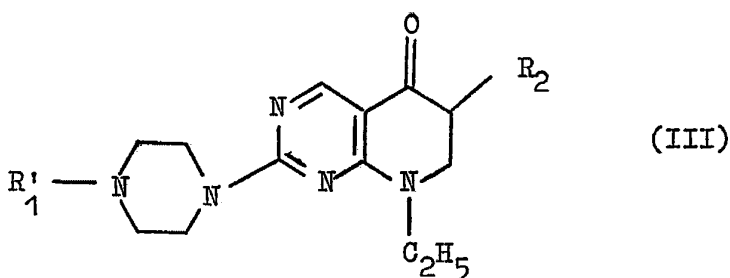
424851

23 Dic. 1974

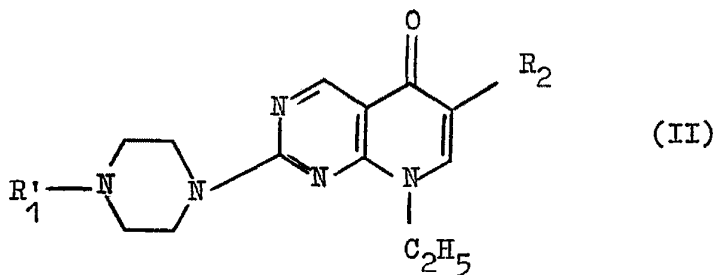


en donde R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un grupo acilo y R_2 es un grupo ciano, un grupo alcoxycarbonilo inferior o un grupo alcanilo inferior, deshidrogenar el compuesto resultante de la fórmula

5



y luego oxidar o hidrolizar el compuesto resultante de la fórmula



y si se desea, convertir el compuesto resultante en una sal farmacéuticamente aceptable.

10

2a.- Un procedimiento de acuerdo con la

10-12-74.

424851

23 DIC 1974

reivindicación 1^a, en el cual el compuesto de la fórmula (IV) se calienta, en un disolvente, en presencia de un catalizador básico para obtener el compuesto de la fórmula (III).

5 3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2^a, en el cual el disolvente es del tipo de los hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno, o éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol.

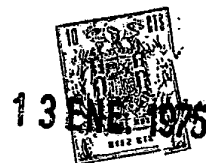
10 4^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2^a, en el que el catalizador básico es sodio o potasio metálicos, hidruro sódico, o etóxido sódico.

15 5^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2^a, en el que la reacción se efectúa a una temperatura de 60 a 180°C.

20 6^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2^a, en el cual la reacción se efectúa en presencia de una cantidad catalítica de metanol o etanol u otro alcohol inferior.

25 7^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el cual la reacción de deshidrogenación se efectúa en presencia de un agente deshidrogenante tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, tetracloro-1,4-benzoquinona, tetracianotileno,
10-12-74.

424851



paladio/carbono, N-bromosuccinimida, dióxido de manganeso y dióxido de selenio, en un disolvente inerte a una temperatura próxima al punto de ebullición del disolvente utilizado.

5 8a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en el cual la reacción de deshidrogenación se efectúa por calentamiento del compuesto de la fórmula (III) directamente a una temperatura superior a la de su punto de fusión.

10 9a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7a, en el cual el disolvente es un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno y xileno, un éter tal como dioxano, o un alcohol tal como metanol y etanol.

15 10a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 7a y 8a en el cual la reacción se efectúa a una temperatura de 60 a 260°C.

20 11a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en el cual la reacción de hidrólisis se efectúa por calentamiento del compuesto de la fórmula (II) en donde R₂ es un grupo alcóxicarbonilo inferior o un grupo ciano, y un ácido mineral, y luego se vierte el producto de reacción en agua.

25 12a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en el cual la reacción de hidrólisis

30-12-74.

424851

13 JUL 1975



5 sis se efectúa por calentamiento o calentamiento moderado en un disolvente tal como agua, o un éter de alto punto de ebullición que contiene agua, tal como dioxano o 1,2-dimetoxietano, o un alcohol que contiene agua tal como etanol, propanol o etilenglicol en un ácido orgánico o un ácido mineral.

10 13^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el cual la reacción de hidrólisis se efectúa por calentamiento o calentamiento moderado del compuesto de la fórmula (II) en donde R₂ es un grupo alcoxicarbonilo inferior o un grupo ciano junto con agua o un alcohol que contiene agua, en presencia de una base.

15 14^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12^a, en el cual el ácido orgánico es tal como ácido acético, ácido oxálico y ácido toluensulfónico.

20 15^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12^a, en el cual el ácido mineral es tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

25 16^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13^a, en el cual la base se selecciona de hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, carbonatos de metal alcalino tal como hidróxido
30-12-74.

(N)

424851



de bario, carbonato de sodio y carbonato potásico, o acetato sódico.

5 17^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, en el cual la reacción de oxidación se lleva a cabo en un disolvente, empleando un agente de oxidación, para oxidar el compuesto de la fórmula (II) en donde R₂ es un grupo alcanoilo inferior.

10 18^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17^a, en el cual los agentes de oxidación son permanganatos tales como permanganato de potasio, hipohalogenitos tales como hipoclorito de potasio, hipobromito sódico e hipoyodito sódico, o ácido nítrico.

15 19^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17^a, en el cual el disolvente es agua, éteres tales como dioxano y 1,2-dimetoxietano, cetonas, tales como acetona, piridinas, tales como piridina y picolina, halogenoalcanos tales como cloroformo y tetraclorometano, alcoholes tales como etanol o t-butanol, o mezclas de agua con los disolventes orgánicos anteriores.

20 20^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17^a, en el cual la reacción se efectúa a la temperatura ambiente o con enfriamiento por hielo.

25 21^a.- Un procedimiento de acuerdo con la

30-12-74.

424851



13 ENE. 1975

reivindicación 1^a, en el cual la reacción de oxidación se efectúa haciendo reaccionar primeramente una mezcla de yodo y piridina con el compuesto de la fórmula (II) en donde R₂ es un grupo alcanilo inferior y a continuación el producto resultante se trata por un álcali.

22^a. - Un procedimiento para preparar derivados de piperazina.

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

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

13 ENE. 1975

Madrid,

P. A.

Alberto de Elzaburu

Per Fodas.

30-12-74.

G.D.S. -