

442706

15 DIC. 1975

10 DIC. 1976

P.- 61.774

F 1101-K23 (DP)/NS

CONCEDIDA

DIV. I

MEMORIA DESCRIPTIVA

Inf. Cl: CO7D//AG1K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.

entidad japonesa

con domicilio en 25, 3-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka,  
Japón

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

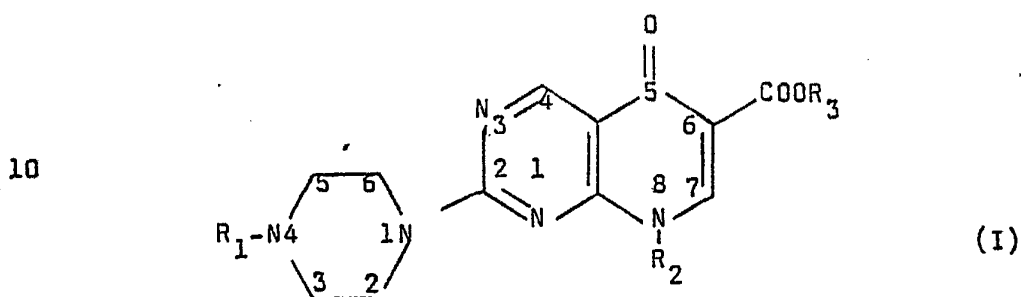
25.11.75

- 1 -

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos y 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 alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialcohol 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 alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcohol que tiene de 2 a 4 átomos de carbono sustituido con halógeno, un grupo alilo, o un grupo bencilo;  $R_3$  es un grupo alcohol que

20

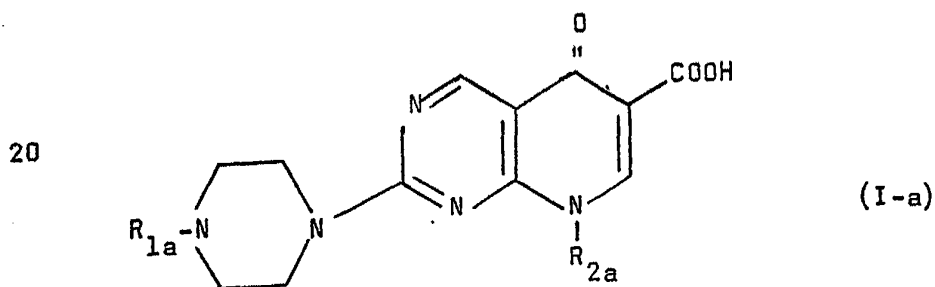
25

25.11.75

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 alcoxycarbonilo inferior tal como metoxycarbonilo o etoxycarbonilo, y un grupo alcoxycarbonilo inferior sustituido con fenilo, p.ej., benciloxycarbonilo.

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.

Los compuestos siguientes y las sales de los mismos son útiles como agentes antibacterianos.

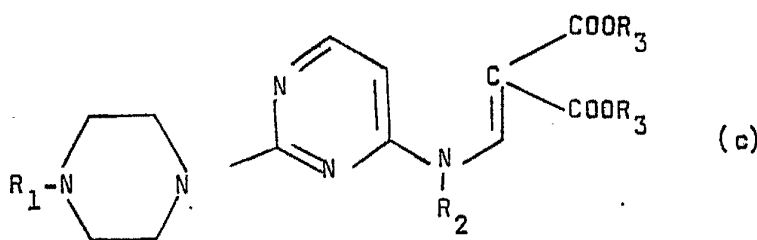


25 En esta fórmula, R<sub>1a</sub> es un átomo de hidró-

geno, 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 alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoholo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono sustituido con halógeno, un grupo alilo, o un grupo bencilo.

Los compuestos de fórmula (I) tienen de por sí actividades antibacterianas y son también especialmente útiles como intermedios de los compuestos (I-a), ya que los compuestos (I-a) se pueden obtener fácilmente, por ejemplo, por hidrólisis del compuesto (I).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener calentando los compuestos de fórmula (c) siguientes



en los que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se ha definido arriba,

para inducir una ciclización intramolecular.

La reacción se lleva a cabo calentando los compuestos (c) directamente o en un disolvente que hierva a temperatura alta, tal como éter difenílico, o-diclorobenceno, óxido de difenileno, ftalato de dibutilo, o mezclas de éstos. La temperatura de calentamiento adecuada es de 140 a 260°C.

Es posible también llevar a cabo la reacción de ciclización en presencia de un agente de ciclización convencional tal como ácido polifosfórico, un éster de alcohol de ácido polifosfórico, ácido sulfúrico concentrado o pentóxido de fósforo. En los casos en que se utiliza como agente de ciclización ácido polifosfórico, de éster alcohol de ácido polifosfórico o pentóxido de fósforo, la reacción se lleva a cabo por regla general en un disolvente tal como benceno, dioxano o dimetilformamida. Cuando se utiliza ácido sulfúrico concentrado, la reacción se lleva a cabo por lo general en un disolvente tal como anhídrido acético o ácido acético. Por supuesto, dependiendo de las propiedades del agente de ciclización, éste puede hacerse servir también como disolvente. Si se utiliza el agente de ciclización, la reacción se lleva a cabo a temperaturas relativamente bajas.

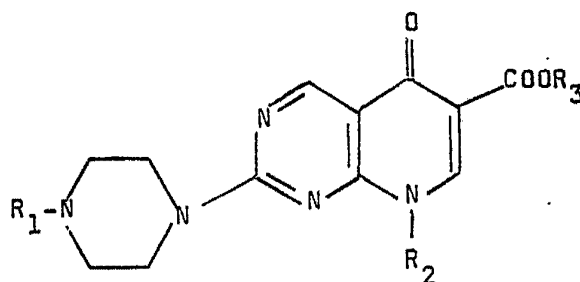
El compuesto de partida (c) se obtiene haciendo reaccionar el correspondiente derivado de 2-(1-pi-

perazinil)-4-aminopirimidina y malonato de alcoximetileno de acuerdo con el método descrito en la Memoria Descriptiva de Patente Británica Núm. 1.129.358.

Los compuestos de la presente invención preparados en el procedimiento arriba indicado se pueden aislar y purificar por métodos usuales.

Las actividades antibacterianas del compuesto de esta invención se muestran en la Tabla siguiente.

1) Actividad antibacteriana in vitro contra 3 cepas de bacterias



Tabla

| 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 |
| 60        | CF <sub>3</sub> CO- | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - | 100                            | 3                     | 30                                |

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

Condiciones experimentales:

5 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

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

Los ejemplos que siguen ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención. En todos los ejemplos, los porcentajes son en peso, a no ser que se especifique otra cosa.

15

Ejemplo 1

20 2-(4-Acetil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-5-oxo-  
pirido [2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de etilo (compuesto  
59).

25 A 16 ml de éter difenílico calentado a 250-  
-255°C se añadieron, con agitación, 2,0 g de N-[2-(4-acetil-  
-1-piperazinil)-4-pirimidinil]-aminometileno malonato de dietilo, se continuó calentando a reflujo suave durante 10 minú-

5

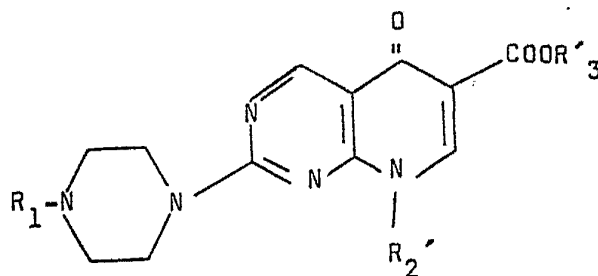
tos, y luego se dejó que se enfriase la mezcla a la temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla 12 ml de n-hexano y el precipitado resultante se recogió, se lavó con etanol, y se recrystalizó en etanol para dar 1,52 g del producto, de p.f. 300 a 302°C, con descomposición.

### Ejemplo 2

10

Se prepararon los compuestos siguientes del mismo modo que en el Ejemplo 1.

15



20

25

| Compues-<br>to | R <sub>1</sub>      | R <sub>2</sub> '                | R <sub>3</sub> '                | p.f. °C           |
|----------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| 42             | CH <sub>3</sub> CO- | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - | 208 - 210 (desc.) |
| 56             | H                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - | 156 - 158         |
| 60             | CF <sub>3</sub> CO- | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - | 244 - 245         |

### Ejemplo 3


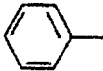
5,8-Dihidro-8-etil-2-(4-metil-1-piperazinil)-  
-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxilato de etilo (compues-  
to 22).

Una mezcla que contenía 1,0 g de N-etil-N-  
-[2-(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil]aminometilenmalona  
 to de dietilo y 6,0 g de ácido polifosfórico se calentó a  
 140°C durante 20 minutos, y se vertió luego sobre una mez-  
 cla de agua y hielo. La mezcla resultante se alcalinizó con  
 amoníaco acuoso al 28% y se extrajo con cloroformo. El ex-  
 tracto se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magne-  
 sio anhidro, y el disolvente se separó por destilación pa-

ra dar un producto crudo que se recrystalizó en agua para dar 0,72 g del producto, p.f. 146 a 147°C.

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, se han obtenido los siguientes productos:

5

| Compuesto | R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>                      | R <sub>3</sub>                    | Punto de fusión<br>°C |
|-----------|--|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| 58        |  -CH <sub>2</sub> - | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -     | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> - | 156,5 ~ 158,5         |
| 69        | CH <sub>3</sub> -  | Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -   | 154 ~ 158             |
| 71        |                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>       | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -   | 185 ~ 187             |

10

15

#### Ejemplo 4

20 2-(4-Bencil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-8-  
-etil-5-oxopirido/2,3-d/7pirimidin-6-carboxilato de etilo  
(compuesto 55)

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, se obtiene el producto, p.f. 151 a 153°C.

25

Ejemplo 5

5,8-Dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxilato de etilo (compuesto 56).

Se calentó N-etil-N- $\sqrt{2}$ -(1-piperazinil)-4-pirimidinil/aminometilenmalonato de dietilo (1,0 g) a 250°C durante 30 minutos, y el sólido resultante se recristalizó en etanol para dar 0,73 g del producto, de p.f. 156 a 158°C.

Ejemplo 6

5,8-Dihidro-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxilato de etilo (compuesto 70).

A 50 ml de éter difenílico calentados a 210 - 220°C se añadieron, con agitación, 7,0 g de N- $\sqrt{2}$ -(4-metil-1-piperazinil)-4-pirimidinil/aminometilenmalonato de dietilo, y se continuó el calentamiento durante una hora. A la mezcla resultante, después de enfriada, se añadieron 50 ml de n-hexano. El precipitado resultante se recogió, se lavó con etanol, y se recristalizó en dimetilformamida para producir 6,3 g del producto, p.f. 266 a 268°C.

La presente solicitud, que corresponde a

la presentada en Japón, con fecha 27 de Diciembre de 1.972, bajo el número 570/73, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

10

15

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:

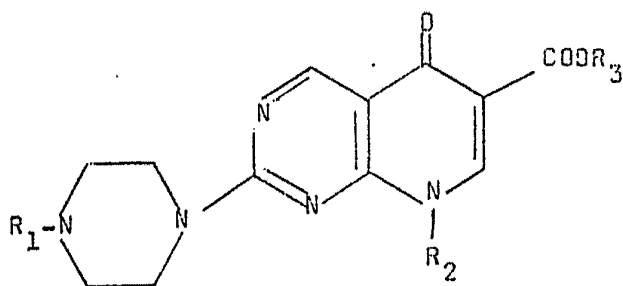
20

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

25

25.11.75

- 12 -



(I)

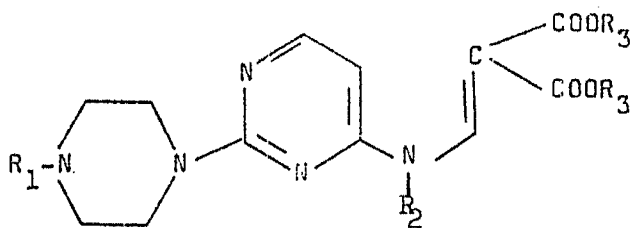
5

en la cual R<sub>1</sub> 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<sub>2</sub> 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 sustituido con halógeno, un grupo alilo, o un grupo bencilo; y R<sub>3</sub> es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; que comprende calentar un compuesto de la fórmula

10

15

20



(c)

25

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se ha definido arriba; para inducir de este modo ciclización intramolecular.

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.

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

10

15

20

25

15 DIC. 1975

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaburu

Por Poder.



25.11.75

EAS.-