

442707

12 DIC. 1975

P.- 61.775

F 1101-K23 (DP)/NS
Div. II

10 DIC. 1976

CONCEDIDA

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 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 NUEVOS DERIVADOS
DE PIPERAZINA"

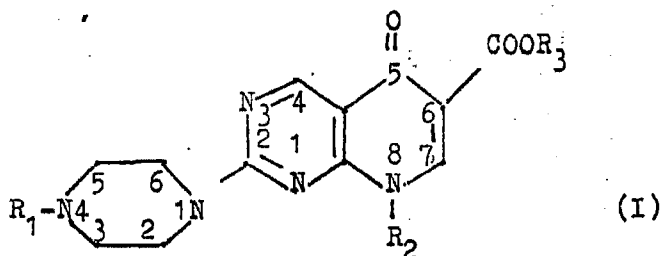
26.11.75

- 1 -

**FOUR
QUALITY**

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.

Esta invención proporciona compuestos de la fórmula siguiente

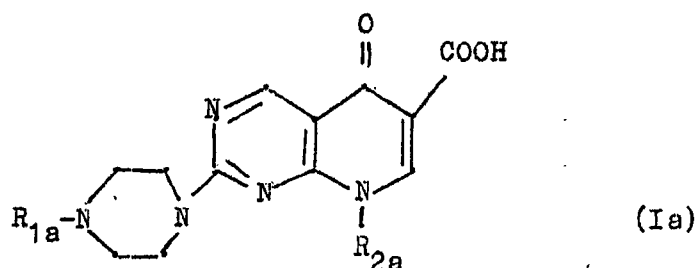


en la cual R₁ es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialcoholo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo bencilo, un grupo bencilo sustituido con metoxi, un grupo fenilo, un grupo propargilo o un grupo acilo; R₂ es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoholo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono sustituido con hidroxilo o halógeno, un grupo alilo, o un grupo bencilo; R₃ es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y sales de los mismos.

5 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, por ejemplo, benciloxicarbonilo.

10 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.

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



25

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

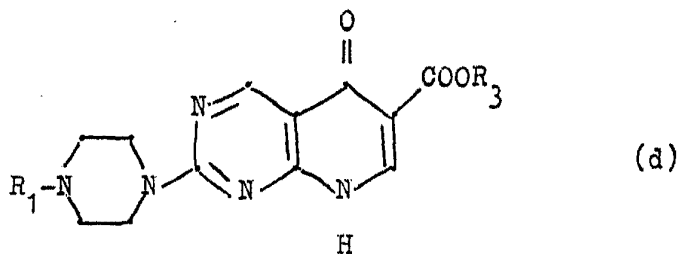
Los compuestos arriba descritos de esta invención se obtienen a veces en forma de hidratos y éstos están comprendidos también dentro del alcance de la presente invención. En la presente memoria descriptiva, estos hidratos se describirán como comprendidos dentro del alcance de los compuestos de fórmula (I) en la forma li-

bre, 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 Los compuestos de fórmula (I) se obtienen haciendo reaccionar los compuestos (d)



25

26.11.75

en los que R_1 y R_3 son como se ha definido arriba, con un agente de alcoholación correspondiente a R_2 .

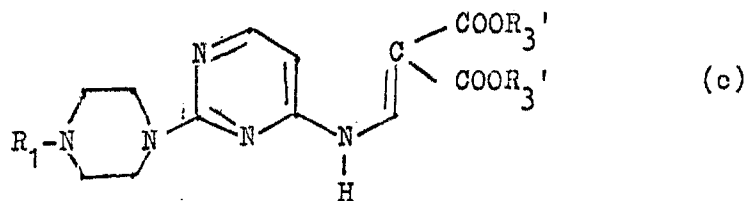
Se pueden utilizar agentes de alcoholación conocidos. Ejemplos específicos incluyen haluros de alcohol tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de alilo, cloruro de bencilo, 1,2-dibromoetano, etilenclorhidrina o etilenbromhidrina, y alcohol-ésteres inferiores tales como sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, p-toluensulfonato de metilo, o fosfato de trietilo.

La reacción se lleva a cabo por regla general haciendo reaccionar el compuesto (d) con una cantidad estequiométrica del agente de alcoholación en un disolvente inerte a una temperatura elevada. Si se desea, el agente de alcoholación puede utilizarse en exceso. El disolvente puede ser no acuoso o acuoso. Ejemplos del disolvente son etanol, dioxano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y agua. La reacción se promueve por adición de un aceptor de ácido, por ejemplo, una base tal como un carbonato alcalino, un hidróxido alcalino, un alcóxido de metal alcalino, hidruro de sodio, trietilamina, o hidróxido de benciltrimetil-amonio. En los casos en que el agente de alcoholación se hace reaccionar en un disolvente acuoso, la porción éster de ácido carboxílico sufre a veces hidrólisis dependiendo de las condiciones de la reacción, y se convierte así en un ácido carboxí-

lico libre. Además, cuando se alcoholan compuestos de fórmula (d) en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, pueden obtenerse productos alcoholados en N en la posición 4 del núcleo de la piperazina junto con productos alcoholados en N en la posición 8 del núcleo de pirido[2,3-d]pirimidina. De acuerdo con ello, los productos deseados se pueden obtener seleccionando adecuadamente la materia de partida, el disolvente y el agente de alcoholación.

Si el producto de la fórmula (I) es un compuesto en el que R_2 es un grupo hidroxialcoholo, aquél se puede halogenar además con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo u oxicloloruro de fósforo para convertir el grupo hidroxialcoholo en un grupo halogenoalcoholo.

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



25 en los que R_1 es como se ha definido arriba y R_3' es un

grupo alcoholilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, para inducir una ciclización intramolecular, y si es necesario, hidrolizar ulteriormente los productos por el método convencional.

5 La reacción de ciclización 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.

10

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 alcoholilo 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 alcoholilo 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

15

20

25

cabo a temperaturas relativamente bajas.

5 El compuesto de partida (c) se obtiene haciendo reaccionar el correspondiente derivado de 2-(1-piperazinil)-4-aminopirimidina y malonato de alcoximetileno de acuerdo con el método descrito en la Memoria Descriptiva de Patente Británica número 1.129.358.

10 Los compuestos de la presente invención preparados en el procedimientos arriba indicado se pueden aislar y purificar por método 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 farmacéu-
15 ticamente 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.

20 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.

25 En las Tablas II a V, los valores de dosis efi-

5 caces 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)]. Los números de los compuestos son los descritos en los Ejemplos, y los compuestos PA y AT-616 son como sigue:

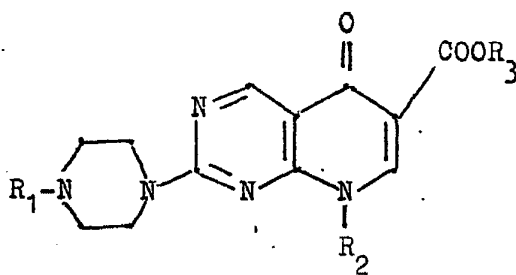
Compuesto PA:

10 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.

Compuesto AT-616:

15 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

1) Actividad antibacteriana in vitro contra 3 cepas de bacterias



25

26.11.75

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

Tabla II

Compues- to Nº	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	10,5 100
	po	8/8	4/8	0/8	-	-	-	-	
21	ip	-	4/8	0/8	-	-	-	-	100 200
	po	4/8	-	-	-	-	-	-	
PA	ip	-	0/8	-	-	-	-	-	>100 >200
	po	0/8	-	-	-	-	-	-	
AT-616	ip	-	3/8	-	-	-	-	-	>100 200
	po	1/8	-	-	-	-	-	-	

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 fue de 0/8:

Condiciones experimentales:

Organismo: Pseudomonas aeruginosa Núm. 12.

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

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

10 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 de la mortalidad: 7 días.

15 i.p.: administración intraperitoneal

p.o.: administración por vía oral.

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

Tabla III

Compues- to Num.	Vía	Dosis (mg/kg)					Dosis Eficaz al 50% (mg/kg)
		100	50	25	12,5	6,3	
5	ip	-	-	8/8	8/8	4/8	6,3
	po	-	8/8	8/8	4/8	0/8	12,5
21	ip	-	-	8/8	-	-	< 17,7
	po	-	-	8/8	-	-	< 17,7
38	po	-	8/8	6/8	0/8	-	21,0
10	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 nutriente (aproximadamente 10^5 células/ratón).

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

Medicamento: una solución alcalina para administración 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

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	Mycobacterium tuberculosis		
				H R 37 v	Kurono	H R 37 v * resistente
6		C ₂ H ₅	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:

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

Inoculante: 1 gota de dilución al 1:10² de un cultivo en medio de Kirchner Modificado durante 2 semanas (DO = 0,3) por tubo.

DO = densidad óptica

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

5) Toxicidad aguda en los ratones

Tabla V

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

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 supervivieron.

El compuesto era una solución alcalina para administración por vía intravenosa y una suspensión que

5 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 registró el número de ratones muertos, y se estimó el valor de la dosis letal al 50%.

i.v.: administración intravenosa

p.o.: administración por vía oral

10 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
20 compuestos, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, celulosa, preferiblemente celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, sorbita, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcohol bencílico, gomas, propilenglicol, poli(alcoholenglicoles), metilparabén y otros coadyuvantes medicinales conocidos.
25

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

Ejemplo B

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

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

Ejemplo C

10 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
15 Metilparabén	Una pequeña cantidad
Carboximetilcelulosa de sodio	Una pequeña cantidad
Aromatizantes	Una pequeña cantidad
Agua, cantidad suficiente para llevar a	100 ml

20 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.

Ejemplo 1

25 2-(4-Acetil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-8-etil-

-5-oxopirido/2,3-d/7pirimidin-6-carboxilato de etilo (com-
puesto 42).

5
A una suspensión de 2-(4-acetil-1-piperazinil)-
5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-d/7pirimidin-6-carboxilato de
etilo (4,0 g), y 6,0 g de carbonato de potasio en 100 ml
de etanol acuoso al 50%, se añadió, con agitación, un
total de 5,5 ml de sulfato de dietilo en tres porciones
y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas a la tem-
peratura ambiente.

10
El producto de reacción se extrajo con cloro-
formo, y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio
anhidro, evaporando a continuación el disolvente para
dejar un residuo cristalino, al que se añadió n-hexano.
Los cristales se recogieron y se recrystalizaron en una
mezcla de n-hexano y acetona para dar 3,4 g del produc-
to, p.f. 208 a 210°C con descomposición.

15
Ejemplo 2

20
Acido 2-(4-acetil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-8-
etil-5-oxopirido/2,3-d/7pirimidin-6-carboxílico (compues-
to 10)

25
A una solución de 0,45 g de ácido 2-(4-acetil-1-
piperazinil)-5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-d/7pirimidin-6-car-
boxílico en 30 ml de carbonato de sodio, se añadieron dos
porciones de 0,5 ml de sulfato de dietilo con agitación

a la temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se neutralizó con ácido acético. El precipitado resultante se recogió y se recristalizó en dimetilformamida para producir 0,4 g del producto, p. f. 298 a 300° C.

Ejemplo 3

Acidos 2-(1-piperazinil)- y 2-(4-etil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-8-etil-5-oxopirido /2,3-d/pirimidin-6-carboxílicos (compuestos 1 y 21).

A una solución de 1,5 g de ácido 5,8-dihidro-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico en 60 ml de una solución acuosa al 10 % de carbonato de sodio se añadieron tres porciones de 10 ml de sulfato de dietilo. Después de completarse la reacción, la mezcla resultante se neutralizó con ácido acético. El precipitado se recogió y se recristalizó en dimetilformamida para dar 0,8 g de ácido 2-(1-piperazinil)-5,8-dihidro-8-etil-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico (compuesto 1), p. f. 253-255° C. La concentración de las aguas madres a aproximadamente la mitad de su volumen dió otro sólido que se recristalizó además en el mismo disolvente para dar 0,6 g de ácido 2-(4-etil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-8-etil-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico (compuesto 21), p. f. 228 a 230° C.

Ejemplo 4

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

5

A una mezcla que contenía 1,0 g de ácido 5,8-dihidro-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico, 1,0 g de hidruro de sodio al 65 %, y 40 ml de dimetilformamida, mantenida a 60° C, se añadió 1,0 ml de yoduro de etilo. La mezcla resultante se calentó en un baño de vapor de agua por espacio de 2,5 horas. Se separó la dimetilformamida por destilación a vacío, se disolvió el residuo en 10 ml de agua, y la solución resultante se neutralizó con ácido acético. El precipitado se recogió y se recristalizó en etanol para dar 0,72 g del producto, p. f. 232 a 233° C.

10

15

Ejemplo 5

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

20

Una mezcla de 1,3 g de 2-(4-bencil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxilato de etilo, 5,0 ml de yoduro de etilo, 20 ml de una solución acuosa al 12 % de carbonato de sodio, y 200 ml

25

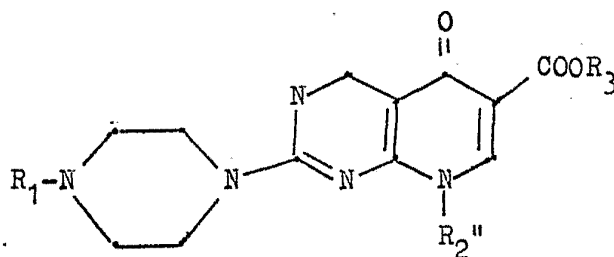
de dimetilformamida se calentó a 95° C durante 3 horas. Después de la eliminación del disolvente y de un exceso del reactivo por destilación a vacío, el residuo resultante se tomó en cloroformo y se filtró. El filtrado se secó y se concentró luego a sequedad para dejar un sólido que se recogió y se recristalizó en etanol para dar 1,0 g del producto, p. f. 151 a 153° C.

Ejemplo 6

Acido 8-bencil-5,8-dihidro-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/ pirimidin-6-carboxílico (compuesto 19).

Una mezcla de 1,0 g de ácido 5,8-dihidro-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/ pirimidin-6-carboxílico, 0,6 ml de cloruro de bencilo, 20 ml de una solución acuosa al 12 % de carbonato de potasio, y 150 ml de dimetilformamida, se calentó a 95° C durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente y un exceso del reactivo, el residuo resultante se tomó en agua y la solución acuosa se neutralizó con ácido acético. El sólido que se separó se recogió y se recristalizó en dimetilformamida para dar 0,7 g del producto, p. f. 251 a 255° C.

Ejemplo 7



10 Los compuestos que siguen se prepararon del mismo modo que en Ejemplo 1.

15

Compuesto	R ₁	R ₂ ''	R ₃	p.f. °C
22	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	146 - 147
20	C ₂ H ₅ OCO-	C ₂ H ₅ -	H	> 300

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

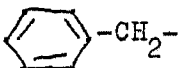
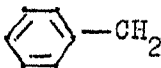
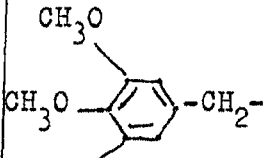
25

Compuesto	R ₁	R ₂ ''	R ₃	p.f. °C
6		C ₂ H ₅ -	H	247-248


Los compuestos que siguen se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 3.

Compuesto	R ₁	R ₂ "	R ₃	p.f. °C
3	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	H	232 - 234
56	H	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	156 - 158

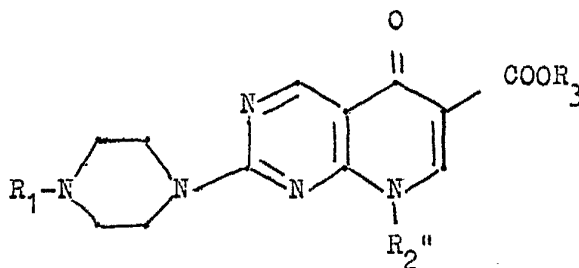
Los compuestos que siguen se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 4.

Compuesto	R ₁	R ₂ "	R ₃	p.f. °C
7		C ₂ H ₅ -	H	204-206
17	CH ₃ O- 	C ₂ H ₅ -	H	198-199
21	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ -	H	228-230
39	CH ₃ O 	C ₂ H ₅	H	218-220
38	CH≡CCH ₂ -	C ₂ H ₅ -	H	254-257

Los compuestos que siguen se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 5.

Compuesto	R ₁	R ₂ "	R ₃	p.f. °C
58	 -CH ₂ -	-C ₂ H ₅ -	n-C ₃ H ₇ -	156,5-158,5

Ejemplo 8



Los compuestos que siguen se prepararon del mismo modo que en el Ejemplo 6.

Compuesto Num.	R ₁	R ₂ "	R ₃	p.f.°C	Agente de alcoholación
26	CH ₃ -	n-C ₃ H ₇	H	254-257	n-C ₃ H ₇ Br
31	CH ₃ -	HOCH ₂ CH ₂ -	H	232,5-233,5	HOCH ₂ CH ₂ Cl
37	CH ₃ -	CH ₂ =CHCH ₂ -	H	256-258	CH ₂ =CHCH ₂ Br
45	CH ₃ -	ClCH ₂ CH ₂ -	H	226-228	ClCH ₂ CH ₂ Cl

Ejemplo 9

5,8-Dihidro-8-(2-hidroxietil)-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxilato de etilo (compuesto 68)

Una mezcla que contenía 5,0 g de 5,8-dihidro-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxilato de etilo, 70 ml de dimetilformamida, 0,90 g de hidruro de sodio al 50 %, y 3,8 g de etilenclorhidrina, se calentó a 100° C durante una hora. Se expulsó la dimetilformamida por destilación a vacío, y se tomó el residuo en cloroformo. La solución clorofórmica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó el disolvente por destilación. El sólido resultante se recristalizó en etanol para dar 4,6 g del producto, p. f. 197 a 199° C.

Ejemplo 10

8-(2-Cloroetil)-5,8-dihidro-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxilato de etilo (compuesto 69)

5 A una solución de 8,0 g de 5,8-dihidro-8-(2-hidroxi-etil)-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxilato de etilo en 80 ml de cloroformo se añadieron, con agitación, 6 ml de cloruro de tionilo; 10 la mezcla resultante se dejó reaccionar a la temperatura ambiente durante 30 minutos y se calentó después a reflujo durante 2 horas. Después de la eliminación del disolvente y un exceso del reactivo, el residuo se tomó en cloroformo. La solución clorofórmica se lavó con agua, 15 se secó, y el disolvente se separó por destilación. El sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo para dar 6,9 g del producto, p. f. 154-155° C.

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Japón, con fecha 22 de Diciembre de 1.972, bajo el número 269/73, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

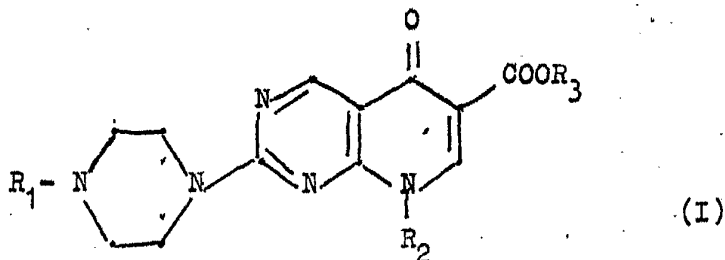
5

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:

10

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

15

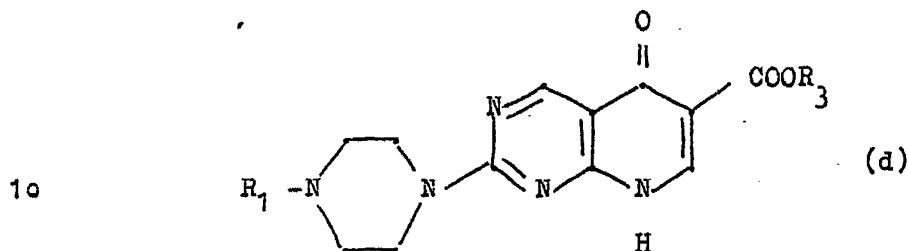


20

en la cual R₁ 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; R₂ es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoholo que tiene de 2 a 4 átomos de

25

carbano sustituido con hidroxilo o halógeno, o un grupo alilo o bencilo; y R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y sus sales; que comprende hacer reaccionar un
5 compuesto de la fórmula



en la que R_1 y R_3 son como se ha definido arriba; con un agente de alcoholación correspondiente a R_2 ; y opcionalmente transformar el compuesto de la fórmula I así obtenido en una sal de adición de ácido o una sal alcalina haciéndolo reaccionar con un ácido o un álcali adecuado.

15

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.

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

Madrid,

12 DIC. 1975

P. A.

Alberto de Elizalde

Por Poder.



26.11.75
MTR/.