

12 DIC. 1975

442709

P.- 61.777

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

Int. Cl.: CO7D//A61K

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 NUEVOS DERIVADOS
DE PIPERAZINA"

(Clase Internacional CO7d)

10 DIC. 1976

CONCEDIDA

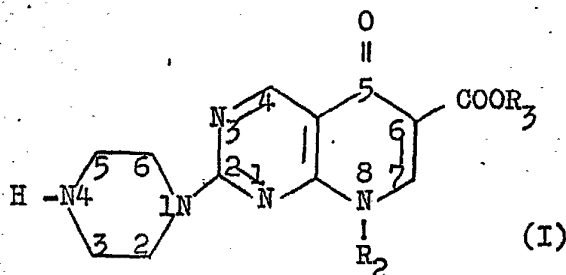
27-11-75

- 1 -

**POOR
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



15

en la cual 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 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 grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y sales de los mismos.

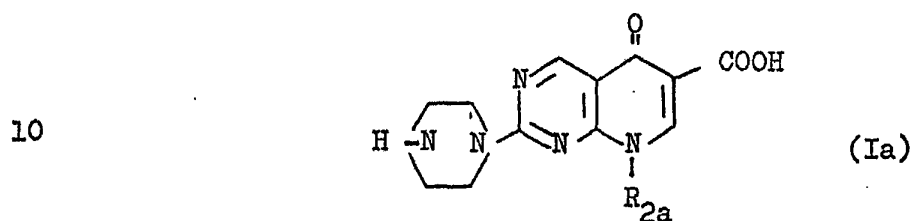
20

En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones del apéndice, el término "grupo alcoholo"

25

lo inferior" considerado en sí mismo o como parte de otros grupos, denota un grupo alcoholilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

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



15 En esta fórmula, 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 hidroxilo o halógeno, un grupo vinilo, un grupo alilo, o un grupo bencilo.

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

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

25 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

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

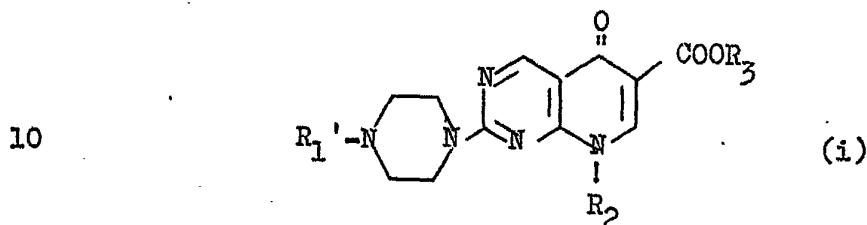
10 Los compuestos arriba descritos de esta invención se obtienen a veces en forma de hidratos y éstos están comprendidos también dentro del alcance de la presente invención. En la presente memoria descriptiva, estos hidratos se describirán como comprendidos dentro del alcance de los compuestos de fórmula (I) en la forma libre, no estando comprendidos dentro de las sales de los compuestos de fórmula (I).

15 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 1.968) y en D.O.S. Núm. 2.143.369 (publicada en fecha 9 de Marzo de 1.972) como agentes antibacterianos.

20 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.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener por hidrólisis o hidrogenolisis de compuestos de la fórmula (i) siguiente



15 en la que R_2 y R_3 son como se ha definido arriba, y R'_1 es un grupo acilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo bencilo, un grupo vinilo, un grupo tritilo, o un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Z}$ en el que Z es un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo benciloxi, un grupo hidroxilo alcohólico o su derivado, o un grupo que puede formar una amina terciaria o cuaternaria junto con el resto;

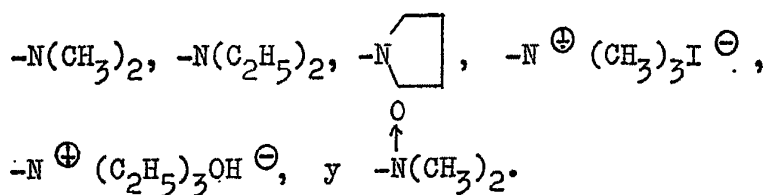
20 de acuerdo con la naturaleza de R'_1 .

25 El término "grupo acilo", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones del apéndice, denota un resto de ácido carbó-

5 nico o carboxílico tal como un grupo alcanóilo inferior :
 tal como formilo, acetilo, trifluoroacetilo, o propionilo,
 un grupo alcóxicarbonilo inferior tal como metóxicarbonilo o etóxicarbonilo, y un grupo alcóxicarbonilo inferior sustituido con fenilo, p.ej., bencilóxicarbonilo.

10 Los derivados del grupo hidróxilo alcohólico como Z incluyen, por ejemplo, grupos acilóxi tales como acetilóxi o etóxicarbonilóxi; grupos arilsulfonilóxi tales como tosilóxi o bencenosulfonilóxi, o grupos alcohilsulfonilóxi inferiores tales como metanosulfonilóxi o etanosulfonilóxi; o bien grupos S-arilditio-carbonilóxi tales como S-fenilditio-carbonilóxi, o grupos alcohilo inferior-ditio-carbonilóxi tales como los grupos S-metilditio-carbonilóxi o S-etilditio-carbonilóxi.

15 Ejemplos específicos del grupo que puede formar una amina terciaria o cuaternaria junto con el resto son



25 La reacción de hidrólisis del procedimiento

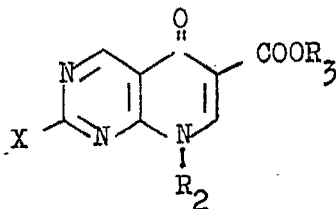
se lleva a cabo por regla general haciendo reaccionar el compuesto (i) con un ácido mineral o un hidróxido alcalino. Al propio tiempo, la porción éster se hidroliza también para formar un ácido carboxílico libre. Cuando R_1' es un grupo formilo, trifluoroacetilo o tritilo, el mismo se escinde bajo condiciones de hidrólisis suave sin afectar a los otros grupos funcionales. Esta reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 20 y 150°C.

La reacción de hidrogenolisis del procedimiento se lleva a cabo por hidrogenación del compuesto (i) utilizando, por ejemplo, una corriente de hidrógeno gaseoso en un disolvente en presencia de un catalizador tal como platino, paladio o níquel Raney, o por hidrogenolisis del compuesto (i) con sodio metálico en amoníaco líquido. La reacción de hidrogenolisis catalítica anterior transcurre a la temperatura ambiente. No obstante, si se desea, puede llevarse a cabo a una temperatura elevada hasta de 60°C. Disolventes adecuados son etilenglicol, dioxano, dimetilformamida, etanol, y ácido acético. En especial, cuando R_1' es un grupo bencilo, tritilo o tosilo, tal grupo se puede escindir con sodio metálico en amoníaco líquido.

Los compuestos de partida (i) se preparan haciendo reaccionar compuestos (a) de la fórmula siguien-

te

5

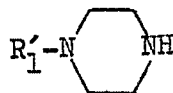


(a)

10

en la cual X es un átomo de halógeno, un grupo alcohol-
tio inferior, un grupo alcoxi inferior, y R₂ y R₃ son
como se ha definido arriba;
con compuestos (b) de la fórmula siguiente

15



(b)

20

en la cual R₁' es como se ha definido arriba.

La reacción se lleva a cabo calentando los
compuestos (a) y (b) a la presión atmosférica en un di-
solvente, si se desea, en presencia de una base tal como
bicarbonato de sodio o trietilamina para dar los compues-
tos de fórmula (i).

25

Algunos de los compuestos (i) pueden prepa-

rarse también de acuerdo con el método descrito en la Memoria de la Patente Británica Núm. 1.129.358.

5 Los compuestos de la presente invención preparados 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, 10 ácido oxálico y ácido metanosulfónico.

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

20 En las Tablas II a IV, 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)]7. Los números de los compuestos son los descritos en los Ejemplos, y los compuestos PA y 25

AT-616 son como sigue:

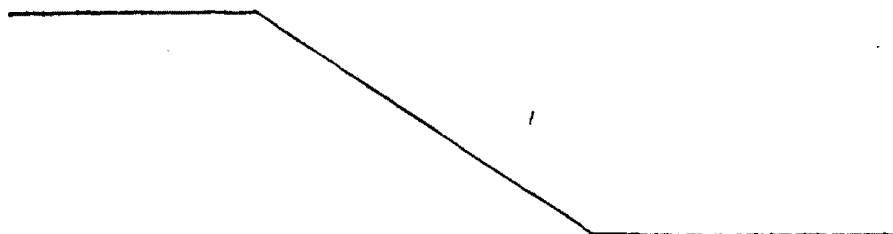
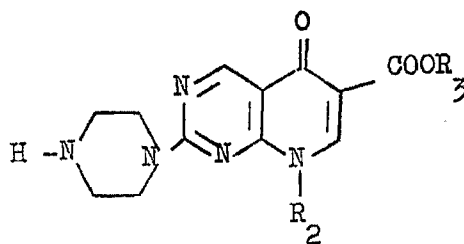
Compuesto PA:

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:

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

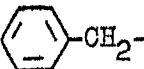
1) Actividad antibacteriana in vitro contra 3 cepas de bacterias



27-11-75

- 10 -

Tabla I

Com- pues- to	R ₂	R ₃	CIM (µg/ml)		
			Staphylo- coccus aureus Teraji- ma	Escheri- chia coli K-12	Pseudomo- nas aeru- ginosa Tsuchijima
1	C ₂ H ₅ -	H	30	1	10
2	n-C ₃ H ₇ -	H	100	3	30
11	C ₂ H ₅ -	H	30	3	10
33	 -CH ₂ -	H	100	3	10
63 [#]	ClCH ₂ CH ₂ -	H	30	3	30
PA	/		10	1	100
AT-616	/		30	1	100

[#] clorhidrato.

25

La concentración inhibitoria mínima CIM se deter-

minó por el método bien conocido de dilución en serie.

Condiciones experimentales:

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

5 Inoculante: 1 gota de dilución $1:10^5$ de un cultivo de caldo durante una noche por tubo

Temperatura y tiempo

de incubación: 37°C durante 48 horas).

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

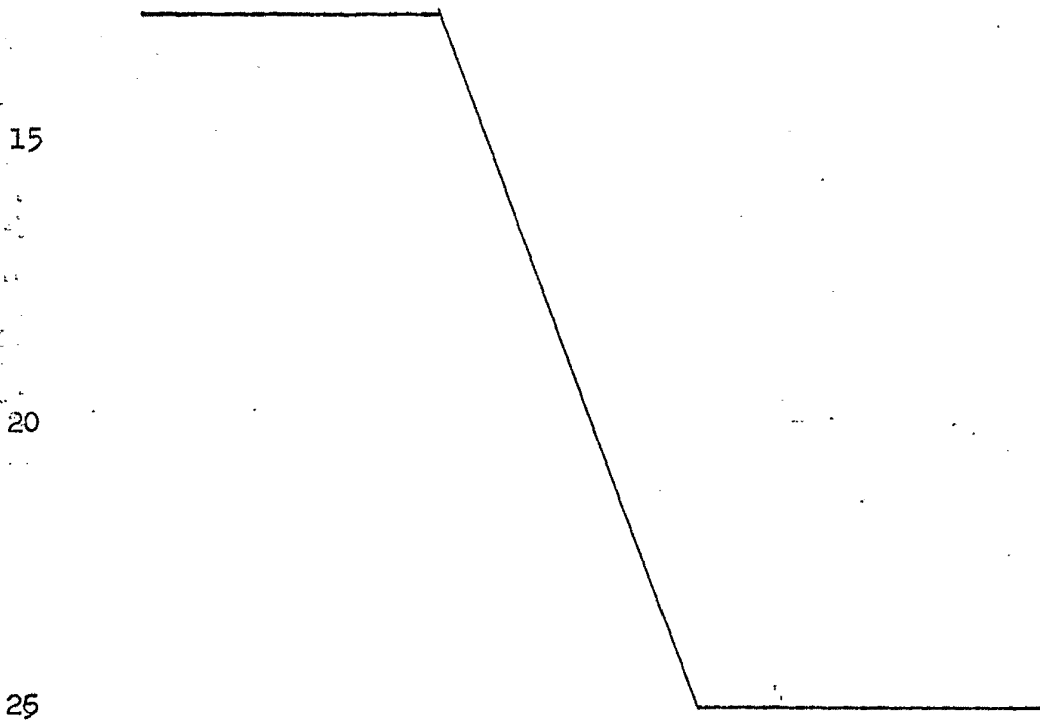


TABLA II

Com- pues to Nº	Vía	Dosis (mg/kg)							Dosis efi- caz 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	-	-	-	-	
2	ip	-	-	8/8	-	-	-	-	< 35,4 < 200
	po	5/8	-	-	-	-	-	-	
11 *	ip	-	-	-	8/8	-	-	-	< 17,7 < 100
	oi	8/8	7/8	-	-	-	-	-	
33	ip	-	-	-	8/8	-	-	-	< 17,7
63 *	ip	-	-	8/8	8/8	-	-	-	< 17,7
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 fué 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.

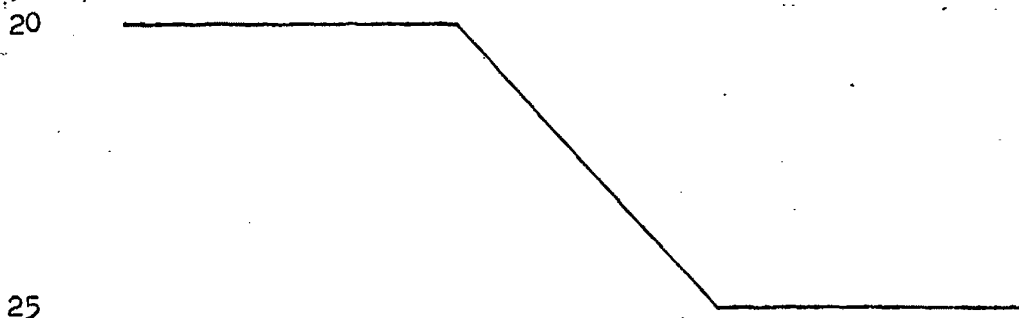


Tabla III

Compues- to 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
11 ^{re}	po	-	8/8	-	-	-	< 35,4
33	ip	-	-	7/8	4/8	1/8	12,5
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 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) Toxicidad aguda en los ratones

Tabla IV

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

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 sobrevivieron.

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

10 i.v.: administración intravenosa

p.o.: administración por vía oral

15 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.

20 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
25 amidón, 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.

5 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.

10

15

Ejemplo A

20 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
25 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.

5 Ejemplo B

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

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

15

Ejemplo C

20 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
25 Carboximetilcelulosa de sodio	Una pequeña cantidad

Aromatizantes Una pequeña cantidad
Agua, cantidad suficiente
para llevar a 100 ml

5 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

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

15 (A) Se disolvió ácido 2-(4-acetil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-8-etil-5-oxopirido/2,3-d/ pirimidin-6-carboxílico (2,0 g) en 40 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio por calentamiento a 90 - 95°C durante 1,5 horas. La solución resultante se trató con carbón vegetal decolorante y se filtró. El filtrado se neutralizó con ácido acético para dar 1,6 g del producto en forma pura, p. f. 253 a 255°C.

25 (B) Se disolvió 2-(4-acetil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-8-etil-5-oxopirido/2,3-d/ pirimidin-6-carboxilato de etilo (1,6 g) en 30 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio por calentamiento a 90 - 95°C durante una hora. La neutralización de la mezcla de reacción con

ácido acético, enfriando al mismo tiempo, produjo un sólido bruto, que se recristalizó en dimetilformamida para dar 1,1 g del producto en estado puro.

5 Ejemplo 2

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

10 Una mezcla que contenía 2,0 g de ácido 5,8-dihidro-8-etil-2-(4-formil-1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico y 30 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10% se calentó a 90 - 95°C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y la adición
15 de etanol al residuo dió como resultado la separación de un sólido, que se recogió y se lavó con etanol para dar 1,7 g del producto, p.f. superior a 300°C.

Ejemplo 3

20 Acido 5,8-dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico (compuesto 1) y ácido 8-bencil-5,8-dihidro-5-oxo-2-(1-piperazinil)pirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico (compuesto 33).

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el

Ejemplo 1 (A), utilizando ácido 5,8-dihidro-2-(4-etoxi-carbonil-1-piperazinil)-8-etil-5-oxopirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico o ácido 2-(4-acetil-1-piperazinil)-8-bencil-5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico, se obtienen, respectivamente, ácido 5,8-dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico, p.f. 253 a 255°C ó ácido 8-bencil-5,8-dihidro-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico, p.f. 250 a 253°C.

Ejemplo 4

Clorhidrato del ácido 5,8-dihidro-8-n-propil-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido-/2,3-dpirimidin-6-carboxílico (compuesto 28) y el ácido carboxílico libre correspondiente (compuesto 2).

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, utilizando ácido 2-(4-acetil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-8-n-propil-5-oxopirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico, se obtiene el clorhidrato del ácido 5,8-dihidro-8-n-propil-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico, p.f. 294 a 295°C con descomposición.

El clorhidrato anterior (1,0 g) se disolvió en 5 ml de agua y se neutralizó con una solución acuosa

de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró para separar el catalizador, y se concentró el filtrado para dar un sólido que se recogió y se recrystalizó en acetona. Se obtuvieron 2,5 g del producto, p.f. 156 a 158°C.

5

Ejemplo 6

5,8-Dihidro-8-etil-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxilato de n-propilo (compuesto 57).

10

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 (B), se somete a hidrogenolisis 2-(4-bencil-1-piperazinil)-5,8-dihidro-8-etil-5-oxopirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxilato de n-propilo para dar el producto, p.f. 152 a 153°C.

15

Ejemplo 7

Clorhidrato del ácido 8-(2-cloroetil)-5,8-dihidro-2-(1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxílico (compuesto 63).

20

Una mezcla que contenía 1,0 g de 2-(4-acetil-1-piperazinil)-8-(2-cloroetil)-5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-d7pirimidin-6-carboxilato de etilo y 12 ml de ácido clorhídrico acuoso al 20%, se calentó en un baño de vapor

25

de agua durante 2 horas, en cuyo período se separaron
cristales. Los cristales se recogieron, después de en-
friar, y se recrystalizaron en etanol acuoso diluido
que contenía una pequeña cantidad de ácido clorhídrico
5 concentrado, para dar 0,9 g del producto, p.f. 280°C con
descomposición.

La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en Japón, con fecha 19 de Diciembre de 1.972,
bajo el Número 128022/72, se acoge a los beneficios del
10 Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
trial.

15

+ REIVINDICACIONES +

20

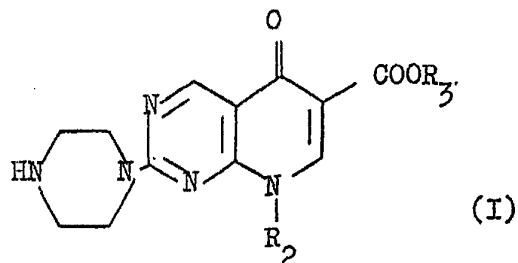
Los puntos de invención propia y nueva que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

- 1ª.- Un procedimiento para preparar nuevos

derivados de piperazina de la fórmula

5

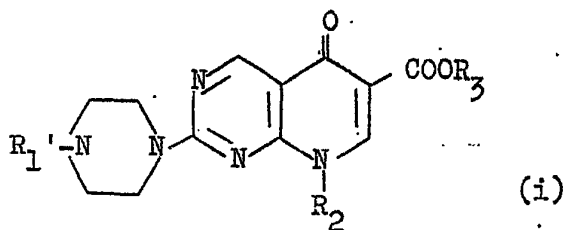


10

en el cual 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 hidroxilo o halógeno, un grupo vinilo, un grupo alilo o un grupo bencilo; y R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sus sales; que comprende hidrolizar o someter a hidrogenolisis un compuesto de la fórmula

15

20



25

en la que R_2 y R_3 son como se ha definido antes y R_1' es un grupo acilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo bencilo,

un grupo vinilo, un grupo tritilo, o un grupo $-CH_2-CH_2Z$ en el que Z es un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo benciloxi, un grupo hidroxilo alcohólico o su derivado, o un grupo que puede formar una amina terciaria o cuaternaria junto con el resto; 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.

10

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.

15

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

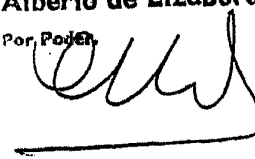
12 DIC. 1975

Madrid,

P.A.

20

Alberto de Elizaburo
Por Poder



25