

442710

12 DIC. 1975

P.- 61.778

F 1101-K23 (DP)/NS

Div. V

Int. No.	CO7D//AG1K

MEMORIA DESCRIPTIVA

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"

10 DIC. 1975

- 1 -

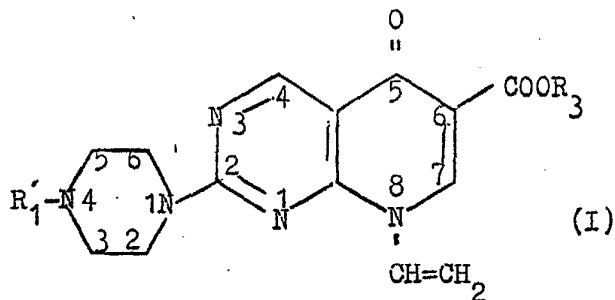
**CONCEDIDA**

10-12-76

**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.

5 Esta invención proporciona compuestos de la fórmula siguiente



15 en la cual  $R_1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxialcohilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo bencilo, un grupo bencilo sustituido con metoxi, un grupo fenilo, un grupo propargilo o un grupo acilo; y  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y sales de los mismos.

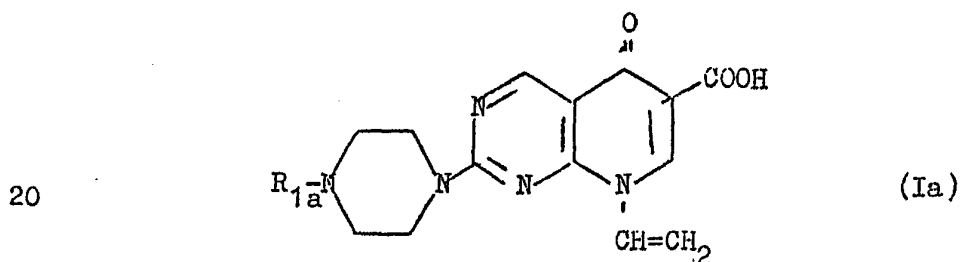
20 El término "grupo acilo", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva y en las reivin-

25

dicaciones del apéndice, denota un resto de ácido carbónico o carboxílico tal como un grupo alcanóilo inferior tal como formilo, acetilo, trifluoroacetilo, o propionilo, un grupo alcoxicarbonilo inferior tal como metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, y un grupo alcoxicarbonilo inferior sustituido con fenilo, p. ej., benciloxicarbonilo.

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

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



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

carbono, un grupo hidroxialcohilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo propargilo.

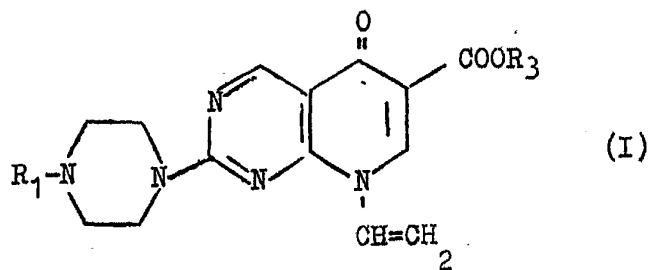
5 El compuesto adecuado de esta invención como agente antibacteriano es el ácido 5,8-dihidro-2-(1-piperazinil)-8-vinil-5-oxopirido/2,3-d/pirimidin-6-carboxílico, así como las sales de adición de ácido o de metal alcalino del compuesto farmacéuticamente aceptables.

10 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.

15 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.

20 Los compuestos de la fórmula (I) siguiente

25

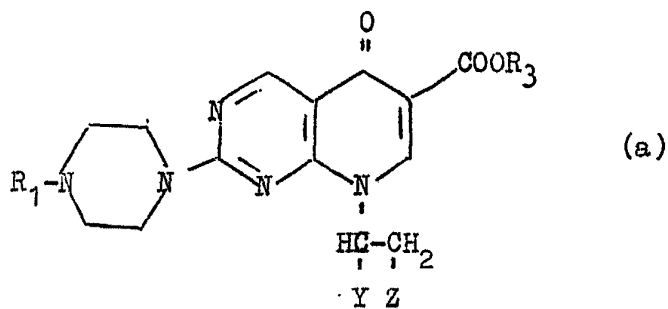


5

en la que  $R_1$  y  $R_3$  son como se ha definido arriba, se pueden obtener por calentamiento de los compuestos

(a) siguientes

10



15

en la que  $R_1$  y  $R_3$  son como se ha definido arriba, e Y y Z son diferentes uno de otro, y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno, 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


20

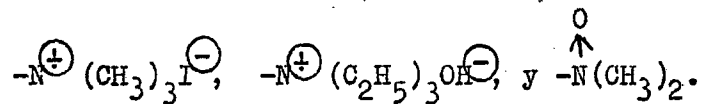
25

junto con el resto, con la condición de que Y ó Z sea

siempre un átomo de hidrógeno.

Los derivados de los grupos hidroxilo alcohólicos como Y y Z incluyen, por ejemplo, grupos aciloxi tales como acetiloxi o etoxicarboniloxi; grupos arilsulfoniloxi tales como tosiloxi o bencenosulfoniloxi, o grupos alcoholo inferior-sulfoniloxi tales como metanosulfoniloxi o etanosulfoniloxi; o grupos S-arilditiocarboniloxi tales como S-tolilditiocarboniloxi o S-phenilditiocarboniloxi, o alcoholo inferior-ditiocarboniloxi tales como los grupos S-metilditiocarboniloxi ó S-etilditiocarboniloxi.

Ejemplos específicos del grupo que, como Y y Z, puede formar una amina terciaria o cuaternaria con el resto son  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(C_2H_5)_2$ ,  $-N$  ,



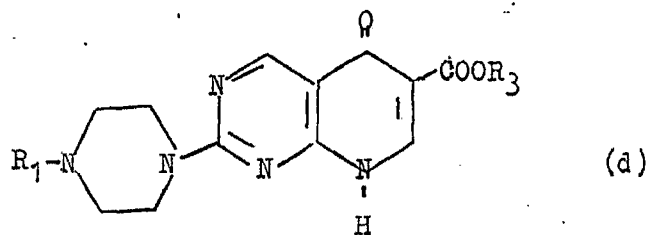
La reacción se lleva a cabo calentando simplemente el compuesto (a) o calentándolo en presencia de un catalizador tal como una sustancia ácida, un anhídrido de ácido o una base. Ejemplos del catalizador son ácidos ordinarios tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, anhídrido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido toluensulfónico, o bicarbonato de potasio; ácidos de Lewis tales como cloruro de tionilo, oxiclорuro de

fósforo, trifluoruro de boro o cloruro de zinc, hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, alcóxidos de metal alcalino tales como etóxido de sodio, metóxido de sodio o terc.butóxido de potasio, piridina, colidina, hidróxido de benciltrimetilamonio, anhídrido acético, anhídrido ftálico, óxido de plata, yodo, y terc.butil-litio.

La temperatura de reacción es usualmente de 50 a 270°C. La reacción transcurre en ausencia de disolvente, pero preferiblemente se lleva a cabo en el seno de un disolvente. Ejemplos de los disolventes son agua, alcohol, ácido acético, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, éter, benceno, dioxano, tetrahidrofurano, y piridina.

En esta reacción, dependiendo de la naturaleza de  $R_1$  y/o  $R_3$  del compuesto de partida (a) y de las condiciones de reacción,  $R_1$  y/o  $R_3$  del producto final (I) se pueden reemplazar a veces con un átomo de hidrógeno.

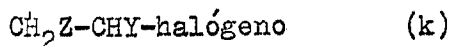
El compuesto de partida (a) es un compuesto nuevo y puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto siguiente



5

en la cual  $R_1$  y  $R_3$  son como se han definido arriba,  
con un haluro de la fórmula

10



en la cual Y y Z son como se han definido arriba.

15

Si se desea, el material de partida (a) preparado en este método puede convertirse por reacciones tales como acilación, sulfonilación, aminación o halogenación en otros materiales de partida.

20

El compuesto de partida (c) se obtiene de acuerdo con el método descrito en la Memoria de la Patente Británica Núm. 1.129.358.

25

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, ácido oxálico y ácido metanosulfónico.

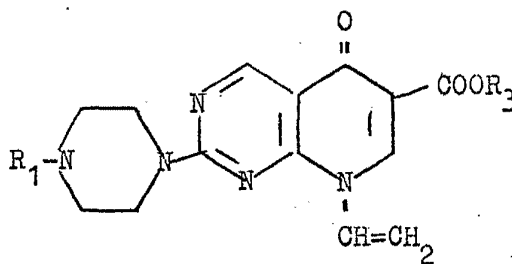
10 Las actividades antibacterianas de los compuestos típicos de esta invención se muestran en la Tabla I junto con las de los compuestos descritos en la Patente Británica o en la Patente Alemana antes indicadas.

15 Compuesto PA:  
Acido 5,8-dihidro-8-etil-2-pirrolidin-5-oxopirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico, que es el compuesto más valioso descrito en la Patente Británica.

20 Compuesto AT-616:  
Acido 5,8-dihidro-8-etil-2-(3-hidroxi-pirrolidin)-5-oxopirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico, que es el compuesto más valioso descrito en la Patente Alemana.

25 1) Actividad antibacteriana in vitro contra 3 cepas

de bacterias



10

Tabla I

15

Com- pues- to	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	CIm (µg/ml)		
			Staphylococcus aureus Terajima	Escheri- chia co- li K-12	Pseudomonas aeruginosa Tsuchijima
54*	H	H	>100	3	3
PA			10	1	100
AT-616			30	1	100

20

\* clorhidrato.

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

Condiciones experimentales:

25

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

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

Temperatura y tiempo

de incubación: 37°C durante 48 horas).

5 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:

10 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

15 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,

20 sorbita, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcohol bencílico, gomas, propilenglicol, poli(alcoholenglicoles), metilparabén y otros coadyuvantes medicinales conocidos. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser, por ejemplo, polvo, tabletas, unguentos, supositorios, cremas o cápsulas, o bien se

25

5 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 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

Acido 5,8-dihidro-2-(4-metil-1-piperazinil)-  
-8-vinil-5-oxopirido/2,3-d/7pirimidin-6-carboxílico  
(compuesto 52).

20 (A) A una mezcla, que contenía 60 ml de etanol absoluto y 0,65 g de hidruro de sodio al 65%, que se mantenía a 60°C, se añadieron, con agitación, 1,5 g de 8-(2-cloroetil-5,8-dihidro-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-d/7pirimidin-6-carboxilato de etilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo  
25 durante una hora, y luego se añadieron a la misma 30

ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos adicionales. Se expulsó el etanol por destilación a presión reducida. El residuo resultante se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se expulsó el disolvente por destilación. El sólido que se obtuvo se recristalizó en una mezcla de cloroformo y etanol para dar 0,92 g del producto, p.f. 233 a 234°C.

(B) Una solución de ácido 8-(2-cloroetil)-5,8-dihidro-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxopirido [2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (1,0 g) en 20 ml de una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio, se calentó a 95°C durante tres horas. La mezcla de reacción se neutralizó luego con ácido clorhídrico enfriando con hielo, y se congeló. El precipitado resultante se recogió para dar 0,63 g del producto. La recristalización en una mezcla de cloroformo y etanol dió el producto en estado puro.

#### Ejemplo 2

Clorhidrato del ácido 5,8-dihidro-2-(1-piperazinil)-8-vinil-5-oxopirido/2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (compuesto 54).

A una mezcla, que contenía 400 ml de etanol

absoluto y 2,0 g de hidruro de sodio al 65%, que se mantenía a 60°C, se añadieron con agitación 5,0 g de 2-(4-acetil-1-piperazinil)-8-(2-cloroetil)-5,8-dihidro-5-oxopirido/2,3-dpirimidin-6-carboxilato de etilo.

5

La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y, al final de dicho período de tiempo, se añadieron 200 ml de agua. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos más. El etanol se expulsó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 1,0. El precipitado resultante se recogió y se recrystalizó en agua para dar 2,8 g del producto, p.f. 298 a 301°C con descomposición.

10

15

### Ejemplo 3

Acido 5,8-dihidro-2-(4-metil-1-piperazinil)-8-vinil-5-oxopirido/2,3-dpirimidin-6-carboxílico (compuesto 52).

20

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (A), utilizando 5,8-dihidro-8-(2-metanosulfoniloxietil)-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-oxopirido/2,3-dpirimidin-6-carboxilato de etilo con terc.butoxido de potasio en sulfóxido de dimetilo como disolvente, se obtiene el producto, p.f. 233 a 234°C.

25

La presente solicitud, que corresponde a la

442.710

presentada en Japón, con fecha 25 de Mayo de 1.973,  
bajo el Número 58909/73, se acoge á los beneficios  
del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad  
Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

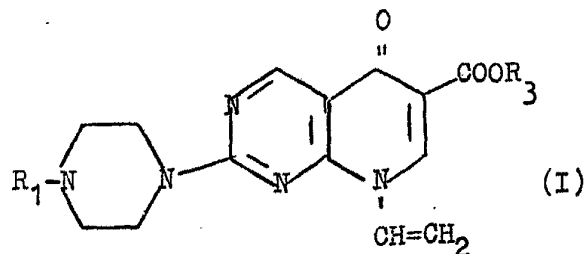
10

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 si-  
guientes:

15

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

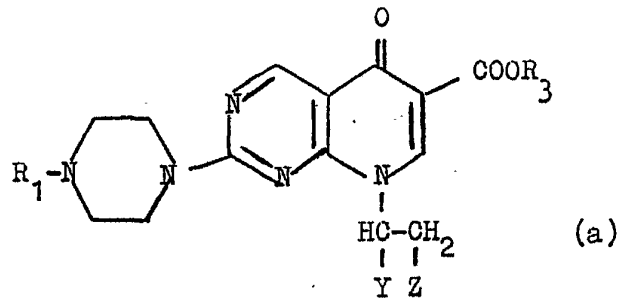
20



25

en la cual  $R_1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo al-  
 cohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un gru-  
 po hidroxialcohilo que tiene de 2 a 4 átomos de car-  
 bono, un grupo bencilo, un grupo bencilo sustituido  
 5 con metoxi, un grupo fenilo, un grupo propargilo o  
 un grupo acilo; y  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o un  
 grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;  
 y sus sales; que comprende calentar un compuesto de  
 la fórmula

10



15

en la que  $R_1$  y  $R_3$  son como se han definido arriba, e  
 20 Y y Z son diferentes uno de otro y cada uno de ellos  
 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halóge-  
 no, 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  
 25 junto con el resto, con la condición de que bien Y ó

Z sea siempre un átomo de hidrógeno; 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.

5

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

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

10

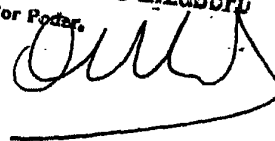
Esta Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

12 DIC. 1975

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder.



28.11.75/RTA.-