

351000  1968

PATENTE DE INVENCION

---

I.C.I. Case Nº PH.19966 (a)

---

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN DERIVADO  
DE PIRAZINA".

---

*Solicitante:* IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad  
inglesa, residente en: Imperial Chemical House,  
Millbank, LONDRES, S.W.1., Inglaterra.

---

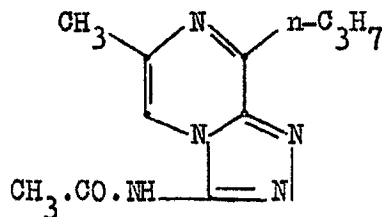
La presente invención se refiere a un procedimien-  
to para la obtención de un nuevo derivado de  
pirazina que evita los bronquiospasmos y que, por  
lo tanto, es útil para el tratamiento de enfermedades  
5. que implican espasmos o constricciones de la muscula-



tura bronquial, por ejemplo, asma o bronquitis.

De acuerdo con la invención, se provee un procedimiento para la obtención del derivado de pirazina 3-acetamido-6-metil-8-n-propil-s-triazol[4,3-a]piridina, que tiene la fórmula:

5.



10.

que comprende hacer reaccionar entre sí 2-hidrazino-5-metil-3-n-propilpirazina con un haluro de cianógeno en presencia de una sal que aporte el ión acetato, o con isocianato acetílico.

15.

Un haluro de cianógeno es, por ejemplo, cloruro de cianógeno, y la reacción se puede realizar en un diluyente o disolvente, por ejemplo, agua o etanol, o una mezcla de los mismos.

20.

La reacción se efectúa preferentemente a temperatura ambiente, por ejemplo, entre -10°C y 30°C y se realiza preferentemente a un pH entre 4 y 9.

25.

Según otra característica de la invención, se provee un procedimiento para la obtención de 3-acetamido-6-metil-8-n-propil-s-triazol[4,3-a]pirazina que comprende hacer reaccionar 3-amino-6-metil-8-n-propil-s-triazol[4,3-a]pirazina con un agente de acilación derivado del ácido acético.

30.

Un agente de acilación adecuado es, por ejemplo, el cloruro acetílico o el anhídrido acético, o el ácido acético junto con un agente de condensación,



por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida.

- Los derivados de pirazinilhidrazina empleados como productos de partida en el procedimiento anterior, se pueden obtener haciendo reaccionar los derivados de halopirazina correspondientes, por ejemplo, el derivado de cloropirazina correspondiente, con hidrazina, y los derivados de halopirazina mismos se pueden obtener haciendo reaccionar los derivados de hidroxipirazina correspondientes con un oxihaluro de fósforo, por ejemplo, oxiclорuro de fósforo.
- 5.
- 10.

- Los derivados de pirazina de la invención, se pueden emplear en forma de compuestos farmacéuticos, comprendiendo la 3-acetamido-6-metil-8-n-propil-s-triazol/4,3-a/pirazina, junto con un diluyente o material de carga farmacéuticamente compatible.
- 15.

- Los compuestos farmacéuticos se pueden presentar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo, como tabletas, cápsulas, jarabes o bien pastillas que se disuelven al ponerse en contacto con la lengua, o bien en una forma adecuada para administración parenteral, por ejemplo, soluciones acuosas inyectables esterilizadas. Estos compuestos pueden contener excipientes convencionales y se pueden fabricar mediante técnicas convencionales. Debe observarse, sin embargo, que si bien el derivado de pirazina de la invención no se disuelve en agua se pueden obtener soluciones acuosas satisfactorias ajustando el pH de la fase acuosa entre 8 y 9.
- 20.
- 25.

- El derivado de pirazina de la invención, se puede administrar a los pacientes junto con otros
- 30.



5. compuestos que sean conocidos para evitar los bronquiospasmos. Tales otros compuestos son, por ejemplo, la aminofilina que se administra oralmente<sup>o</sup> mediante inyección, la efedrina que se administra oralmente, las aminas simpatomiméticas, por ejemplo, la isoprenalina o adrenalina que se administra como aerosol, o aquellos corticosteroides que se emplean para el control del asma, por ejemplo, prednisolona.

10. El derivado de pirazina de la invención, se puede administrar asimismo junto con un agente bloqueante  $\beta$ -adrenergético selectivo, por ejemplo, 1-(4-acetamidofenoxi)-3-isopropilamino-2-propanol que inhibirá cualquier acción simpatomimética del derivado de pirazina sobre el corazón, pero que no afectará la acción del derivado de pirazina sobre la musculatura bronquial. Como el derivado de pirazina de la presente invención, posee solo una actividad simpatomimética débil, se espera que una administración junto con un agente bloqueante  $\beta$ -adrenergético selectivo solo será útil cuando los derivados de pirazina se administren en dosis altas.

15. La invención se ilustra, pero no se limita, mediante los ejemplos siguientes en los cuales las partes son en peso.

25. EJEMPLO 1 -

30. 1 parte de 2-hidrazino-5-metil-3-n-propilpirazina se calienta hasta disolver en 15,6 partes de etanol, que contiene 1,9 partes de ácido acético 5N. Se agrega una solución de 1,25 partes de acetato sódico anhidro en 6,5 partes de agua y se burbujea a



1968

- través de la solución, que se mantiene a 0°C, una corriente de cloruro de cianógeno hasta que 0,6 partes del gas se hayan absorbido. La solución resultante se cierra y se deja reposar durante 4 horas a 0°C.
5. La suspensión se filtra y el residuo recogido se lava con agua, después con un poco de etanol. Se retiene el filtrado. El sólido se seca a 50°C y después se cristaliza en n-butanol. Se obtiene así la 3-acetamido-6-metil-8-n-propil-s-triazol/4,3-a/7pirazina
10. como un sólido cristalino incoloro, punto de fusión 264-265°C.

EJEMPLO 2 -

- 4,1 partes de 3-amino-6-metil-9-n-propil-s-triazol/4,3-a/7pirazina y 6,5 partes de anhídrido acético se calientan a 90-100°C durante 10 minutos.
15. se agregan entonces 10 partes de alcohol metílico y la suspensión resultante se filtra. La recristalización del sólido en n-butanol da la 3-acetamido-6-metil-8-n-propil-s-triazol/4,3-a/7pirazina como agujas
20. incoloras del punto de fusión 264-265°C

EJEMPLO 3 -

- Una mezcla de 25 partes de 3-acetamido-6-metil-8-n-propil-s-triazol/4,3-a/7pirazina, 65 partes de fécula de maíz, 130 partes de fosfato de calcio y
25. 1 parte de estearato de magnesio se comprime y la mezcla comprimida se desmenuza entonces en gránulos pasándola a través de un tamiz de 16 mallas. Los gránulos resultantes se comprimen entonces en tabletas usando técnicas convencionales.



- N O T A -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra, con fecha 3 de febrero de 1967, bajo el Nº 5356/67, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN DERIVADO DE PIRAZINA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 1ª.- Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazina, la 3-acetamido-6-metil-8-n-propil-s-triazol[4,3-a]pirazina, caracterizado porque se hacen reaccionar 2-hidrazino-5-metil-3-n-propil-pirazina con un haluro de cianógeno en presencia de una sal que aporte el ión acetato, o con isocianato acetílico, o haciendo reaccionar 3-amino-6-metil-8-n-propil-s-triazol[4,3-a]pirazina con un agente de acilación derivado del ácido acético.
- 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el haluro de cianógeno es cloruro de cianógeno.
- 3ª.- Procedimiento, según la reivindicación



1ª, caracterizado porque el agente de acilación es cloruro acetílico, anhídrido acético o ácido acético junto con un agente de condensación.

5. 4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 3ª, caracterizado porque el agente de condensación es dicitclohexilcarbodiimida.

5ª.- Procedimiento para la obtención de un derivado de pirazina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria, consta de siete hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 FEB. 1968

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

A. GOMEL,  
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz