



ESPAÑA

ES

11  
21  
20

NUMERO	44/150
FECHA DE PRESENTACION	19.4.74

AI

PATENTE DE INVENCION



30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
570.052	21.4.75	estadounidense.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE PIPERAZINIL PIRAZINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
MERCK & CO., INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Rahway, New Jersey 07065 U.S.A.		
72 INVENTOR (ES)		
WALFRED S. SAARI, WILLIAM C. LUMMA, Jr.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		



1976

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen el compuesto 6-cloro-2-(1'-piperazinil)pirazina, su N-óxido y sus sales de adición de ácido, que poseen actividad farmacéutica como agentes anoréxicos.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un nuevo compuesto con actividad anoréxica, a métodos de preparación de los nuevos compuestos, a formulaciones farmacéuticas que los contienen y a métodos de administración de los agentes anoréxicos a un animal huésped.

10

La obesidad es un estado bastante común y potencialmente grave a la vista de la relación entre la incidencia de diversas enfermedades y el grado de sobrepeso de una persona. Por ejemplo, las personas obesas sucumben estadísticamente con más frecuencia a las enfermedades renales cardiovasculares que las personas de peso normal. Análogamente, la obesidad da lugar a una mayor proporción de muertes por diabetes, nefritis, neumonía, cirrosis, apendicitis y complicaciones post-operatorias. Como la obesidad con frecuencia aparece simplemente como consecuencia de la ingestión excesiva de calorías, puede controlarse bien este estado en estos casos restringiendo la toma calórica. Sin embargo, frecuentemente el paciente tiene dificultades para iniciar y mantener restricciones dietéticas, haciendo necesario emplear drogas anoréxicas como coadyuvantes de la

15

20

25

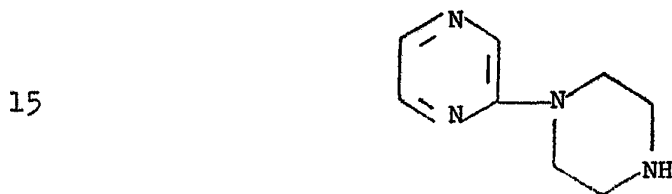
10  
19  
1976

1 terapia.

Por consiguiente, un objeto de esta invención es proporcionar la nueva 6-cloro-2-(1'-piperazinil)pirazina que es un agente anoréxico eficaz, potente y atóxico. Otro objeto es proporcionar preparados farmacéuticos para la administración del agente anoréxico. Otros objetos son proporcionar métodos de preparación del nuevo compuesto y de administración del agente anoréxico de esta invención a un mamífero huésped.

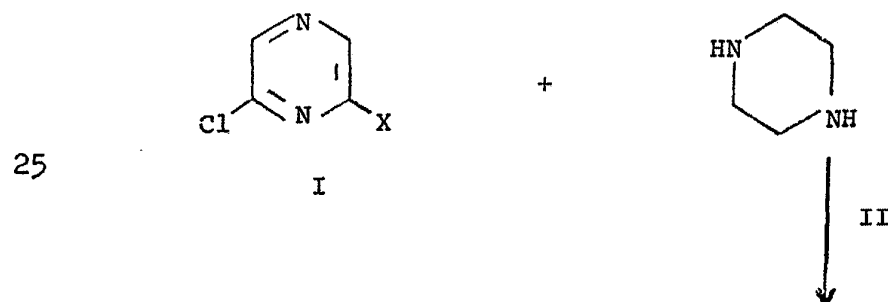
10 DESCRIPCION DETALLADA

El compuesto de piperazinilpirazina de esta invención responde a la fórmula estructural:



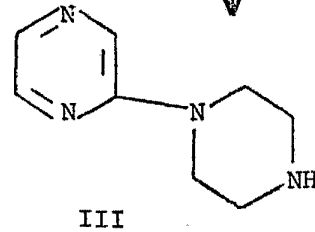
El compuesto de esta invención se prepara por reacción de una 2-X-pirazina de fórmula I con piperazina.

20 La secuencia de reacción es la siguiente:





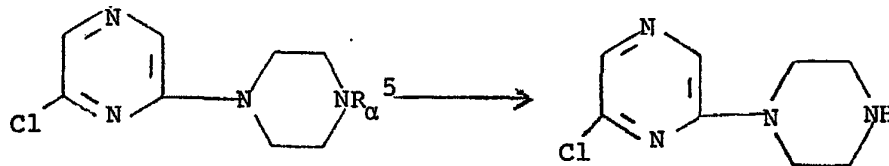
1 X es halógeno, alquil (C<sub>1-5</sub>)  
sulfonilo, fenilsulfonilo,  
alquil(C<sub>1-5</sub>)sulfinilo o fe  
5 nolsulfinilo



5 La reacción tiene lugar a temperaturas comprendidas  
aproximadamente entre la ambiente y unos 90°C, preferible-  
mente en atmósfera inerte, v.g. N<sub>2</sub>, He o Ar, hasta que se  
obtiene una cantidad sustancial del aducto deseado de fórm-  
10 ula III, típicamente durante un periodo de unas 0,5 a 6  
horas, preferiblemente de 1 a 4 horas aproximadamente.

Otros procedimientos mediante los cuales puede pre-  
pararse la 6-cloro-2-(1'-piperazinil)pirazina de esta in-  
vención son los siguientes:

15 I. Separación de los grupos protectores del nitrógeno



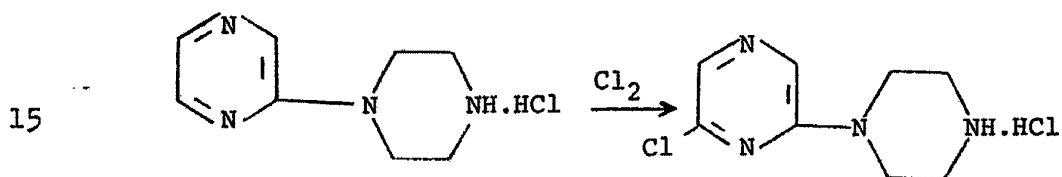
20 donde R<sub>α</sub><sup>5</sup> es un heterociclo tal como 6-cloro-2-pirazinilo;  
alcanoílo como formilo y acetilo; aroílo como benzóilo o  
p-metoxibenzóilo; carboalcoxi o carboariloxi como carbo-  
benciloxi, carbo-terc-butoxi, carbofenoxi o carboviniloxi;  
25 ciano; carbamilo, N-alquilcarbamilo o N-arilcarbamilo;  
aralquilo como bencilo o alquilo como metilo.



1            La separación de estos grupos se efectúa por hidrólisis en disolventes polares en presencia de ácidos o bases o por hidrogenólisis catalíticas en disolventes polares o no polares tales como agua o alcoholes, en presencia de catalizadores como platino, paladio, rutenio y sus óxidos, entre unos 25°C y la temperatura de reflujo.

5            Los grupos alquilo y los grupos aralquilo pueden ser separados por reacción con bromuro de cianógeno, un carboalcoxihaluro o un carboariloxihaluro para dar R<sup>5</sup> = ciano, carboalcoxi o carboariloxi, respectivamente, y posterior separación de estos grupos como antes.

## 10            II. Cloración

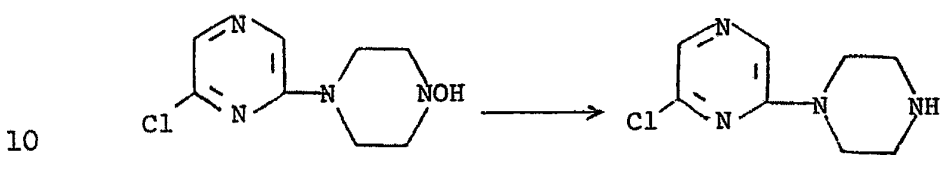
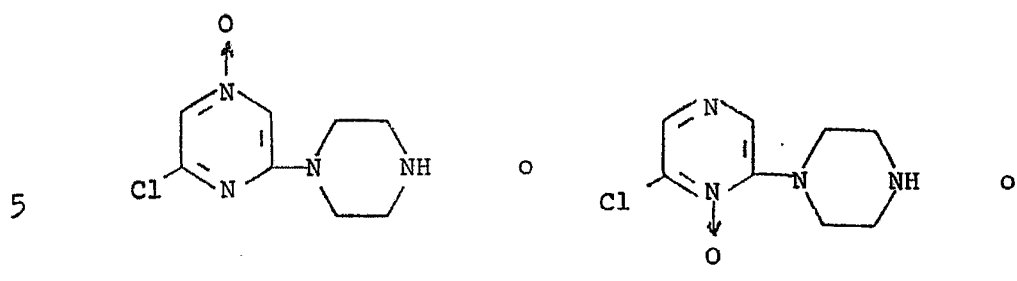


20            El procedimiento se lleva a cabo haciendo pasar cloro gaseoso a través de una solución de la piperazinil-piridina en un disolvente como ácido acético glacial o similar, a una temperatura comprendida entre 0 y unos 100°C. Otros disolventes que pueden emplearse son el ácido clorhídrico acuoso, la dimetilformamida y el acetonitrilo.

25            --

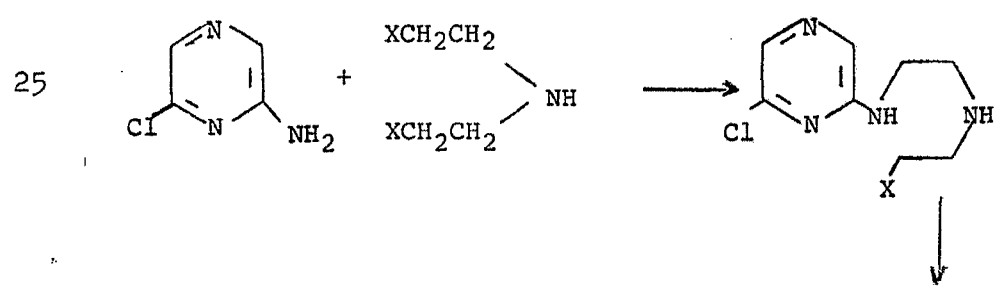


1 III. Reducción de los intermediarios N-hidroxi y N-óxidos

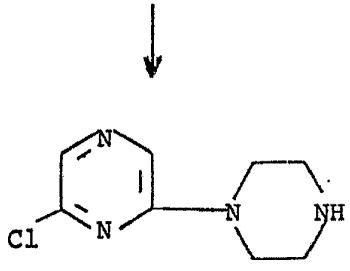


15 Los agentes reductores adecuados son el estaño, cinc, hierro o dióxido de azufre en ácidos orgánicos o inorgánicos; trifenilfosfina, arsenito sódico, sulfuro amónico, ditionito sódico, oxalato ferroso-plomo granulado; e hidrogenación catalítica sobre paladio en carbón, níquel Raney y similares. Los disolventes adecuados son los disolventes polares como agua, ácido acético, alcoholes inferiores y similares. La reacción se lleva a cabo entre unos 0 y unos 20 150°C.

IV. Formación del anillo de piperazina



1



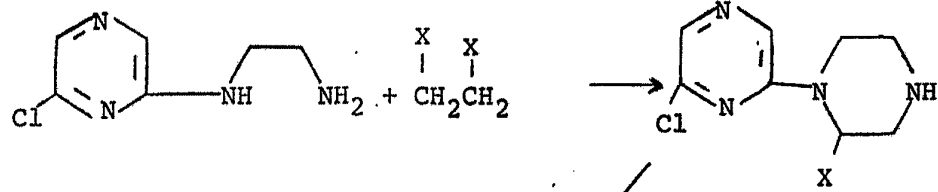
5

donde X es un grupo desplazable como halógeno, tosiloxi, mesiloxi, hidroxí, amino y trialquilamonio. En general, el procedimiento anterior se efectúa calentando las sustancias reaccionantes entre unos 0 y 250°C, en un disolvente polar como agua, dimetilformamida, alcoholes y similares, en presencia de una base.

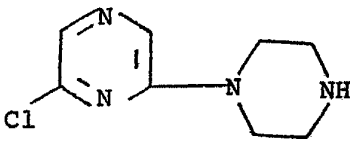
10

B.

15



20



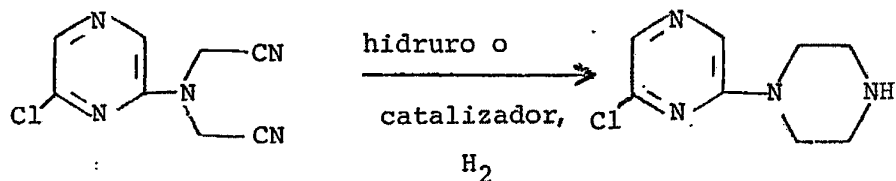
25

donde X y las condiciones del proceso son los descritos en IVA.



1

c.



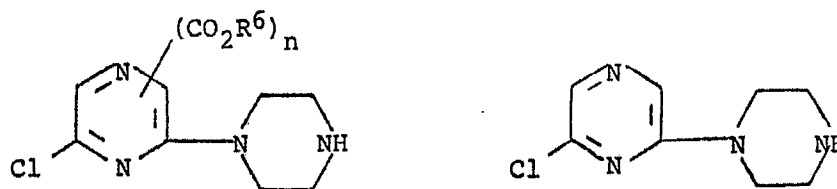
10

Los catalizadores adecuados son níquel Raney, cobre-  
óxido de cromo, platino, paladio y óxidos de los mismos, en  
un disolvente polar como un ácido acuoso, alcohol y simila-  
res e hidruros como borano, hidruro de litio y aluminio en  
un disolvente no polar como tetrahidrofurano o éter etí-  
lico. Las reacciones se llevan a cabo a una temperatura com-  
prendida entre unos  $-70^{\circ}C$  y  $300^{\circ}C$  y a una presión de 1,0 a  
300 atmósferas.

15

V. Separación de otros grupos

20



25

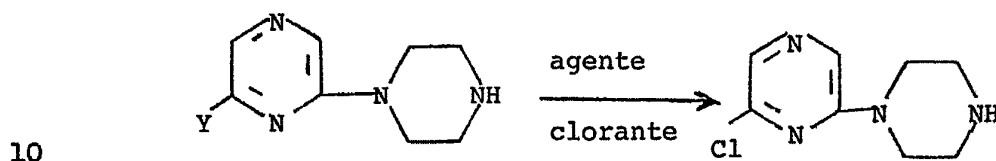
$n = 1-2$ ;  $R^6 = H$ , alquilo, aralquilo.

La eliminación se realiza por hidrólisis en presen-  
cia de un ácido o una base, en un disolvente polar como  
agua, alcoholes inferiores, glicinas y similares, a una tem-



1 temperatura de unos 0 a unos 150°C; y/o calentando sin disol-  
vente o en disolventes tales como hidrocarburos como te-  
tralina, hidrocarburos aromáticos y disolventes aromáti-  
cos sustituidos como clorobenceno, nitrobenzono y similares,  
5 a una temperatura de unos 100 a unos 300°C.

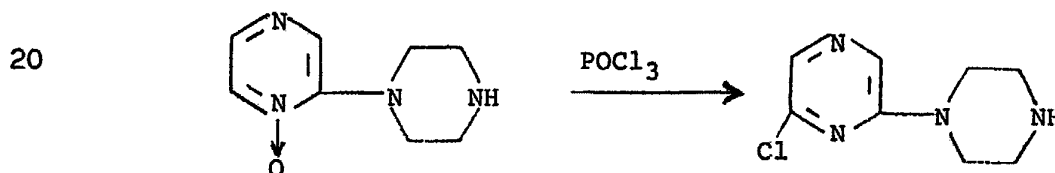
VI. Introducción de cloro por desplazamiento o transposición



donde Y es hidroxilo o alcoxi y el agente de cloración es  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$  o  $\text{PCl}_3$ .

El agente de cloración también puede ser el disolvente.  
15 Las temperaturas de reacción están comprendidas entre 25°C  
y la temperatura de reflujo del disolvente. También pueden  
utilizarse mezclas de los reactivos anteriores.

B.

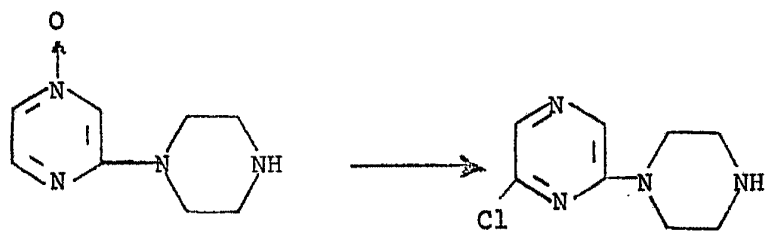


25 Las condiciones de reacción son las dadas anterior-  
mente.



1

c.

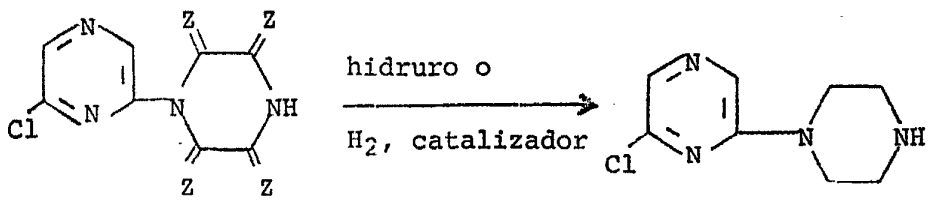


5

Habitualmente se utiliza cloruro de bencenosulfonilo para esta reacción, bajo las condiciones antes descritas.

VII. Reducción de amidas e imidas

10



15

Los agentes reductores adecuados son los hidruros como borano o hidruro de litio y aluminio y similares; o catalizadores como sulfuro de molibdeno, cobre-óxido de cromo, rutenio, óxido de platino y similares. Los disolventes adecuados para la hidrogenación catalítica son los disolventes polares como agua, alcoholes inferiores, glimas, dioxano y similares. Sin embargo, la reducción con hidruro se lleva a cabo en disolventes apróticos como éter etílico, tetrahidrofurano y similares. La temperatura de reacción es alrededor de -70°C a 250°C, a una presión de 1,0 a 300 atmósferas aproximadamente.

25

1976 ABR. 1976

1 El compuesto de esta invención puede ser administrado  
como agente anoréxico a especies de mamíferos, v.g. ratas  
y ratones, en cantidades que oscilan aproximadamente entre  
0,01 y 20 mg por kg de peso corporal. Preferiblemente entre  
5 0,1 y 10 mg por kg de peso corporal, en una sola dosis o en  
2 a 4 dosis divididas.

El compuesto de esta invención en las dosis descri-  
tas puede ser administrado por vía oral; sin embargo, pue-  
den emplearse otras vías tales como la intraperitoneal, sub-  
10 cutánea, intramuscular o intravenosa.

El compuesto activo de esta invención se administra  
por vía oral, por ejemplo con un diluyente inerte o con un  
vehículo comestible asimilable o puede ser introducido en  
cápsulas de gelatina dura o blanda o puede ser comprimido  
15 en tabletas o incorporado directamente al alimento de la  
dieta. Para la administración terapéutica oral, el compues-  
to activo de esta invención puede ser incorporado a exci-  
pientes y utilizado en forma de tabletas, píldoras, cápsu-  
las, elixires, suspensiones, jarabes, sellos, goma de mascar  
20 y similares. La cantidad de compuesto activo en estas compo-  
siciones o preparados terapéuticamente útiles es tal que se  
obtenga una dosis adecuada.

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas y similares  
también pueden contener los siguientes ingredientes; un li-  
25 gante como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz



1 o gelatina; un excipiente como fosfato dicálcico; un agente  
te desintegrante como almidón de maíz, almidón de patata,  
ácido algínico y similares; un lubricante como estearato  
5 magnésico y puede agregarse un agente edulcorante como sa-  
carosa, lactosa o sacarina o un agente aromatizante como  
menta, aceite de gaulteria o aroma de fresa. Cuando la do-  
sis unitaria es una cápsula, puede contener además de los  
materiales del tipo citado un vehículo líquido tal como  
10 un aceite graso. Puede haber presentes otros materiales co-  
mo revestimientos o para modificar de alguna otra manera  
la forma física de la dosis unitaria, por ejemplo las ta-  
bletas, píldoras o cápsulas pueden ser recubiertas de goma  
laca, azúcar o ambas. Un jarabe o elixir puede contener el  
15 compuesto activo, sacarosa como agente edulcorante, metil-  
parabén y propilparaben como preservativos, un colorante y  
un aromatizante tal como aroma de naranja o fresa. Natural-  
mente, cualquier material utilizado en la preparación de  
cualquier dosis unidad debe ser farmacéuticamente puro y  
esencialmente atóxico en las cantidades empleadas.

20 En cuanto a las sales farmacéuticamente aceptables,  
las comprendidas dentro de esta invención son las sales  
de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Los áci-  
dos útiles para la preparación de estas sales de adición de  
ácidos son, entre otros, ácidos inorgánicos como ácidos ha-  
25 lohídricos (v.g clorhídrico y bromhídrico), ácido sulfúrico,



1 ácido nítrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos como  
maleico, fumárico, tartárico, cítrico, acético, benzoico,  
2-acetoxibenzoico, salicílico, succínico, teofilina, 8-clo-  
roteofilina, ácido p-aminobenzoico, ácido p-acetamidoben-  
5 zoico o ácido metanosulfónico.

El compuesto de esta invención presenta mayor efica-  
cia y menos toxicidad que los agentes anoréxicos conocidos.  
El compuesto 6-cloro-2-(1'-piperazinil)pirazina es, por ejem-  
plo, diez veces más eficaz que la fenfluramina en el gato  
10 después de administración oral.

Además de la actividad anoréxica antes descrita, el  
nuevo compuesto de esta invención influye farmacológicamen-  
te sobre los niveles de serotonina de manera que sugiere  
que también es útil como antidepresivo, antihipertensor,  
15 analgésico y agente somnífero. Para estos fines, deben em-  
plearse las mismas vías de administración y los mismos pre-  
parados farmacéuticos antes descritos.

Los siguientes ejemplos ilustran esta invención sin  
limitarla a los mismos. Salvo indicación en contrario, to-  
20 das las temperaturas se dan en grados Celsius.

#### EJEMPLO 1

##### Hidrocloruro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)pirazina

Se añaden 0,10 moles de 2,6-dicloropirazina a 20 g de  
piperazina en 200 ml de acetonitrilo y la mezcla se calienta  
25 a reflujo durante hora y media bajo nitrógeno. La mezcla se



1 concentra a vacío y el residuo se reparte entre solución  
acuosa 1N de NaOH y benceno. Los extractos bencénicos com-  
binados se lavan con NaOH acuoso 1N, se secan sobre sul-  
fato magnésico, se filtran y concentran a vacío hasta for-  
5 mar un aceite amarillo que se disuelve en 200 ml de etanol  
absoluto conteniendo 10 ml de solución etanólica fría, anhi-  
dra, saturada de HCl. El hidrocioruro precipitado se recris-  
taliza en etanol al 95 % para dar agujas débilmente amari-  
llas, p.f. 350°C (desc.).

10

EJEMPLO 2

1-Oxido de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)pirazina

Se añaden 0,1 moles de 2-cloropirazina a una solución  
de 0,3 moles de ácido trifluorperacético en 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
a 0°. La mezcla se agita durante 4 horas a 0°, 4 horas a  
15 25° y finalmente a reflujo durante 4 horas. La solución re-  
sultante se lava con solución acuosa saturada de NaCl y des-  
pués con solución acuosa saturada de carbonato sódico y se  
concentra a vacío para dar 1,4-dióxido de 2-cloropirazina  
crudo.

20

Se agitan 20 g de 1,4-dióxido de 2-cloropirazina cru-  
do durante 4 horas con 50 ml de cloruro de bencenosulfonilo  
a 50° bajo nitrógeno y se enfría sobre una mezcla de hielo,  
piridina y solución saturada de cloruro sódico. El 1-óxido  
de 2,6-dicloropirazina precipitado se recoge por filtración  
25 y se convierte en el compuesto del título por reacción con



1 piperazina como en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

4-Oxido de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)pirazina

5 De forma similar al Ejemplo 2, la 2,6-dicloropirazina se convierte en el 4-óxido con 1,8 equivalentes molares de ácido trifluorperacético. El 4-óxido de 2,6-dicloropirazina crudo se convierte en el compuesto del título por reacción con piperazina como en el Ejemplo 1.

10 Los siguientes ejemplos describen otras vías de síntesis para la preparación de hidrocloreto de 6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina.

EJEMPLO 4

A. A partir de N,N'-bis(6-cloro-2-pirazinil)piperazina

15 (a) Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 15,0 g (0,10 moles) de 2,6-dicloropirazina, 4,3 g (0,050 moles) de piperazina anhidra y 20,4 g (0,20 moles) de trietilamina en 200 ml de n-butanol. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se reparte entre solución acuosa 1N de hidróxido sódico y benceno. Los extractos ben-  
20 cénicos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y concentran para dar N,N'-bis-(6-cloro-2-pirazinil)piperazina.

25 (b) La N,N'-bis(6-cloro-2-pirazinil)piperazina de la etapa anterior se agita a reflujo durante 8 horas en 500 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de concentrar a se-

10  
30  
APR. 1976  
SECRET  
DIEC 818

1        quedad bajo presión reducida, el residuo se recristaliza  
en etanol al 95 % para dar hidrocioruro de 6-cloro-2-(1-  
piperazinil)pirazina.

B. A partir de 2-cloro-6-(4-formil-1-piperazinil)pirazina

5            (a) Se añaden 7,5 g (0,050 moles) de 2,6-dicloropirazi-  
na a 10 g de N-formilpiperazina en 100 ml de acetonitrilo y  
la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de  
concentrar a presión reducida, el residuo se reparte entre  
solución 2N de carbonato sódico y benceno. Se separa la capa  
10        bencénica, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico  
anhidro, se filtra y concentra. El residuo es 2-cloro-6-(4-  
formil-1-piperazinil)pirazina esencialmente pura.

          (b) Se añaden 2,0 g (8,82 milimoles) del derivado N-  
formílico a 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agi-  
15        ta a reflujo durante 10 horas. La solución se concentra hasta  
pequeño volumen, se diluye con agua y se enfría para dar  
hidrocioruro de 6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina.

C. A partir de 6-cloro-2-(4-metil-1-piperazinil)pirazina

20            (a) Una mezcla de 30 g (0,20 moles) de 2,6-dicloro-  
pirazina y 40 g (0,40 moles) de N-metilpiperazina en 200 ml  
de n-butanol se agita a reflujo durante 6 horas. La mezcla  
de reacción se concentra a presión reducida. Después de agre-  
gar 200 ml de solución saturada de carbonato sódico al re-  
siduo, el producto se extrae en benceno. El extracto bencéni-  
25        co se lava con agua, se seca (sulfato magnésico), se filtra



ABR. 1976

1 y concentra para dar 6-cloro-2-(4-metil-1-piperazinil)pirazina.

(b) El derivado de 4-metilpiperazina de la etapa anterior se trata con 0,2 moles de bromuro de cianógeno en tolueno a 0° y la mezcla resultante se calienta durante 4 horas a reflujo y después se enfría. La mezcla se concentra a vacío y se trata con 100 ml de solución acuosa 6N de ácido clorhídrico durante 18 horas a reflujo y se enfría. El producto precipitado se cristaliza de nuevo en metanol al 95 % para dar hidrocloreuro de 6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina.

#### EJEMPLO 5

Se hace pasar una corriente de cloro gaseoso a través de una solución bien agitada de 1,0 moles de hidrocloreuro de 2-(1-piperazinil)pirazina en 1 litro de ácido acético glacial a 100°C, hasta que la reacción es completa. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disuelve en 600 ml de solución acuosa 0,5N de ácido clorhídrico, se siembra con una muestra auténtica de hidrocloreuro de 6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina, se concentra y se enfría. El sólido precipitado se recristaliza de nuevo en etanol al 95 % para dar hidrocloreuro de 6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina puro.

#### EJEMPLO 6

Se disuelven 21,5 g (0,100 moles) del 1- o 4-N-óxido de 6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina en 200 ml de ácido acé



1 tico glacial. La solución se calienta a 85°C, se satura de  
cloruro de hidrógeno anhidro gaseoso y se trata con una  
corriente de dióxido de azufre a esta temperatura durante  
una hora. El ácido acético se separa a presión reducida y  
5 el residuo se recristaliza en etanol al 95 % para dar  
hidrocloruro de 6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina.

#### EJEMPLO 7

A. Se calienta a reflujo durante 10 horas una mezcla  
de 5,8 g (0,045 moles) de 2-amino-6-cloropirazina, 4,68 g  
10 (0,015 moles) de hidrobromuro de bis(2-bromoetil)amina y  
25 ml de 2-butanona. Después de enfriar a 0°C durante 15  
horas, la mezcla de sales hidrobromuro se separa por filtra-  
ción y se disuelve en 25 ml de agua. La solución acuosa  
se alcaliniza a pH 10 con solución de hidróxido sódico  
15 al 10 %. El producto crudo se extrae en 100 ml de benceno y  
se lava dos veces con 25 ml de agua cada vez. El extracto  
bencénico se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra  
y concentra para dar la base libre de 6-cloro-2-(1-piperazi-  
nil)pirazina. Por conversión en la sal hidrocloruro con clo-  
20 ruro de hidrógeno etanólico anhidro y recristalización en eta-  
nol al 95 % se obtiene el hidrocloruro de 6-cloro-2-(1-pipe-  
razinil)pirazina.

B. (a) Se calienta a reflujo durante 6 horas una mez-  
25 cla de 15,0 g (0,10 moles) de 2,6-dicloropirazina y 19,0 g  
(0,20 moles) de iminodiacetonitrilo en 200 ml de 2-butanol.

1 Después de concentrar a presión reducida a 55°C, el re-  
siduo se reparte entre 200 ml de solución 2N de carbonato  
sódico y 200 ml de benceno. La capa acuosa se extrae de  
nuevo con 100 ml de benceno. Los extractos bencénicos com-  
5 binados se secan sobre sulfato sódico, se filtran y concen-  
tran a presión reducida a 45°C para dar 6-cloro-2-(bis-cia-  
nometilamino)pirazina.

(b) A una solución de 2,5 g (0,012 moles) de 6-cloro-  
2-(bis-cianometilamino)pirazina en 500 ml de tetrahidrofu-  
10 rano se añaden 0,048 moles de borano en tetrahidrofurano a  
0°C. La mezcla se calienta a 25°C durante 3 horas y después  
a reflujo durante 1 hora y se enfría a 0°C. Se añaden  
0,072 moles de ácido acético glacial a 0° y la mezcla se  
agita a 0-28° hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno.  
15 El disolvente se separa a vacío y el residuo se reparte en-  
tre  $\text{CHCl}_3$  e hidróxido sódico acuoso 2N. Después de secar  
la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y  
concentrar, el residuo se convierte en hidrocioruro con clo-  
ruro de hidrógeno etanólico anhidro. Por recristalización  
20 en etanol al 95 % se obtiene el hidrocioruro de 6-cloro-2-  
(1-piperazinil)pirazina.

#### EJEMPLO 8

A. Una suspensión de 18,7 g (0,10 moles) de 5-amino-  
3-cloro-2-carbometoxipirazina en una mezcla de 114 ml de áci-  
25 do bromhídrico al 48 % y 30 ml de ácido acético se enfría a



1 0°C, se agita y se trata con una solución de 15 ml de bromo en 30 ml de ácido acético durante un periodo de 45 minutos. Después se añade una solución de 17,4 g (0,10 moles) de nitrito sódico en 40 ml de agua mientras se mantiene una  
5 temperatura de reacción de 0°C. Se continúa agitando durante 30 minutos y el exceso de bromo se destruye por adición gota a gota de 150 ml de una solución acuosa al 30 % de bisulfito sódico. El producto se separa por filtración, se lava con agua y se recristaliza en una mezcla de acetato de  
10 etilo y hexano para dar 5-bromo-3-cloro-2-carbometoxipirazina.

B. Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 10,0 g (0,040 moles) de 5-bromo-3-cloro-2-carbometoxipirazina, 6,9 g (0,080 moles) de piperazina anhidra y 100 ml de  
15 acetonitrilo. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se reparte entre solución de carbonato sódico 2N y benceno. El extracto bencénico se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se convierte en la sal hidroc  
20 cloruro con una solución etanólica de cloruro de hidrógeno y se recristaliza en etanol-acetato de etilo para dar hidroc  
cloruro de 2-carbometoxi-3-cloro-5-(1-piperazinil)pirazina.

C. Una solución de 5,8 g (0,023 moles) del éster metílico en 50 ml de ácido clorhídrico 1N se calienta a reflujo durante 5 horas. Después de concentrar hasta pequeño vo  
25



1976

1 lumen a presión reducida, el residuo se seca formando un azeótropo con etanol. El hidrocioruro de 2-carboxi-3-cloro-5-(1-piperazinil)pirazina sólido se separa por filtración y se seca.

5 D. Se agita a reflujo durante una hora aproximadamente, hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono, una suspensión de 5,0 g (0,018 moles) de hidrocioruro de 2-carboxi-3-cloro-5-(1-piperazinil)pirazina en 50 ml de tetralina. La mezcla caliente se extrae dos veces con 50 ml  
10 cada vez de solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5N. Los extractos acuosos se combinan, se concentran y enfrían. El hidrocioruro de 6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina precipitado se separa por filtración y se seca.

#### EJEMPLO 9

15 A. Se añaden poco a poco a lo largo de una hora 38,8 g (0,20 moles) de dihidrocioruro de 6-metoxi-2-(1-piperazinil)pirazina sólido a 300 ml de oxicloruro de fósforo rápidamente agitado, a 40-50°C. Una vez completada la adición, la  
20 mezcla se agita a reflujo durante una hora, se enfría y se concentra a sequedad a presión reducida. El residuo se recristaliza primero en un pequeño volumen de agua y después en etanol al 95 % para dar hidrocioruro de 6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina.

25 B. (a) Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 100 g (0,77 moles) de 1-óxido de 2-cloropirazina y

19 ABR 1976



1 17,2 g (2,0 moles) de piperazina anhidra en 1 litro de  
2-butanol. Después de concentrar a presión reducida, el re-  
sido se disuelve en una mezcla de 1 litro de solución de  
5 carbonato sódico 2N y 1 litro de cloroformo. La capa acuosa  
se extrae de nuevo dos veces con cloroformo limpio. Los  
extractos clorofórmicos combinados se secan sobre sulfato  
sódico anhidro, se filtran y concentran. El residuo se tra-  
ta con un exceso de cloruro de hidrógeno etanólico y  
se recristaliza en etanol al 95 % para dar hidrocloreto de  
10 1-óxido de 2-(1-piperazinil)pirazina.

(b) A 300 ml de oxicloruro de fósforo bidestilado  
frío se añaden en varias partes 21,7 g (0,10 moles) de hi-  
drocloruro de 1-óxido de 2-(1-piperazinil)pirazina. Se ca-  
lienta la mezcla y después de que ha cedido la intensa reac-  
15 ción, se agita a reflujo durante una hora más. El exceso de  
oxicloruro de fósforo se separa a presión reducida. El re-  
siduo se vierte con precaución sobre 200 g de hielo macha-  
cado. La solución se neutraliza con solución fría de hi-  
dróxido sódico 5N y se extrae con cloroformo. Los extractos  
20 clorofórmicos combinados se secan sobre sulfato sódico anhi-  
dro, se filtran y concentran. El aceite residual se convier-  
te en la sal hidrocloreto con cloruro de hidrógeno etanóli-  
co y se recristaliza en etanol al 95 % para dar hidrocloreto  
de 6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina.

25



1

EJEMPLO 10

A una solución de 21,3 g (0,10 moles) de 6-cloro-2-(3-oxo-1-piperazinil)pirazina en 200 ml de tetrahidrofurano se añaden 0,12 moles de borano en tetrahidrofurano a 0°C. La mezcla se calienta a 25°C durante 3 horas y después a reflujo durante una hora y se enfría a 0°C. Se añaden 0,6 moles de ácido acético glacial a 0°C y la mezcla se agita a 0-25°C hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno. El disolvente se separa a vacío y el residuo se reparte entre CHCl<sub>3</sub> e hidróxido sódico acuoso 2N. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, filtrar y concentrar, el residuo se convierte en la sal hidrocioruro con cloruro de hidrógeno etanólico anhidro. Por recristalización en etanol al 95 % se obtiene hidrocioruro de 6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina.

15

EJEMPLO 11

Preparación de una formulación en cápsulas

<u>Ingrediente</u>	<u>mg por tableta</u>
Hidrocioruro de 6-cloro-2-(1'-piperazinil)pirazina	6
Almidón	87
Estearato magnésico	7

20

Se mezclan entre sí el ingrediente activo, el almidón y el estearato magnésico. La mezcla se utiliza para llenar cápsulas de gelatina dura de un tamaño adecuado a un peso

25



1 de 100 mg por cápsula.

EJEMPLO 12

Preparación de una formulación en tabletas

	<u>Ingredientes</u>	<u>mg por tableta</u>
5	6-Cloro-2-(4'-acetil-1'-piperazinil)pirazina	12
	Lactosa	200
	Almidón de maíz (para la mezcla)	50
	Almidón de maíz (para la pasta)	50
10	Estearato magnésico	6

Se mezclan entre sí el ingrediente activo, la lactosa y el almidón de maíz para la mezcla. El almidón de maíz para la pasta se suspende en agua a razón de 10 g de almidón de maíz por cada 80 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Después esta pasta se utiliza para granular los polvos mezclados. Los gránulos húmedos se pasan por un tamiz del n°8 y se secan a 120°F (49°C). Los gránulos secos se pasan por un tamiz del n°16. La mezcla se lubrica con estearato magnésico y se comprime en tabletas en una máquina adecuada. Cada tableta contiene 12 mg de ingrediente activo.

EJEMPLO 13

Preparación de una formulación para jarabe oral

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidades</u>
25	5-Cloro-2-(1'-piperazinil)pirazina	25 mg



ABR 1970

1	Solución de sorbitol (70 % N.F.)	40 ml
	Benzoato sódico	150 mg
	Sucaril	90 mg
	Sacarina	10 mg
5	Colorante rojo (F.D. & Co. n°2)	10 mg
	Aroma de cereza	50 mg
	Agua destilada, c.s. hasta	100 ml

10 La solución de sorbitol se agrega a 40 ml de agua destilada y en esta mezcla se suspende el ingrediente activo. Se añaden el Sucaril, la sacarina, el benzoato sódico, el aroma y el colorante y se disuelven en la solución anterior. El volumen se ajusta a 100 ml con agua destilada.

15 Otros ingredientes pueden sustituir a los citados en la formulación anterior. Por ejemplo, puede utilizarse un agente suspensor como magma bentonítico, tragacanto, carboximetilcelulosa o metilcelulosa. Pueden agregarse como reguladores del pH fosfatos, citratos y tartratos. Entre los preservativos pueden encontrarse los parabens, el ácido sórbico y similares y pueden emplearse otros aromas y  
20 colorantes en lugar de los citados.

#### EJEMPLO 14

25 El día inmediatamente anterior al del ensayo (día de control), se mide el consumo de alimento de unos grupos de 7 a 10 ratas a las que se da acceso al alimento durante 2 ho-

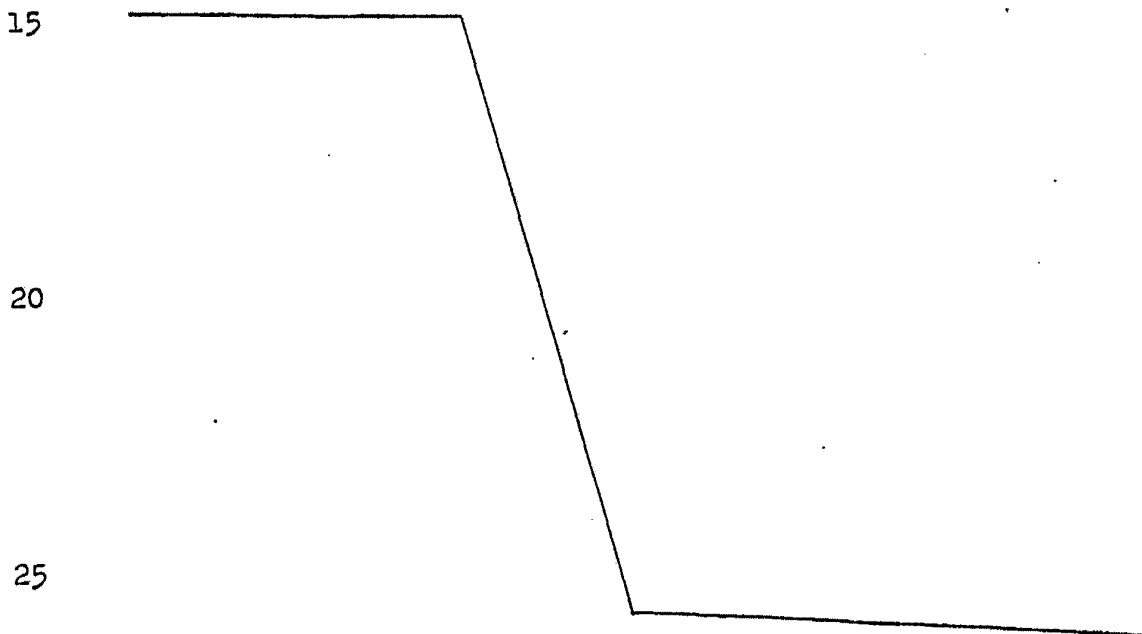


1 ras al día solamente. Al día siguiente (día del ensayo) las  
ratas se inyectan por vía intraperitoneal con diferentes do-  
sis del compuesto de ensayo, 3 minutos antes de iniciar el  
periodo de alimentación de 2 horas. Después se mide el con-  
5 sumo de alimento durante el día de ensayo y se compara  
(ensayo t emparejado) con el consumo durante el día de  
control. Los resultados se encuentran en la siguiente tabla.

<u>Dosis, mg/ kg, i.p.</u>	<u>Gramos comidos el día de control</u>	<u>Gramos comidos el día de ensayo</u>
10 1,5	14,2 $\pm$ 2,5 <sup>a</sup>	7,5 $\pm$ 2,0 <sup>a</sup>

a  
Desviación típica.

. En resumen, la Patente de Invención que se solicitó deberá  
recaer sobre las siguientes:

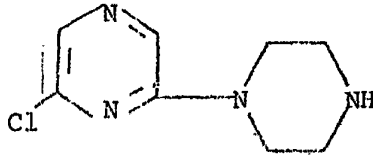


1

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de piperazinilpirazina de fórmula:

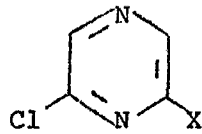
5



caracterizado por:

10

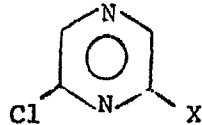
(a) tratar con piperazina un compuesto de fórmula:



15 donde X es halógeno, alquil(C<sub>1-5</sub>)sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C<sub>1-5</sub>)sulfinilo o fenilsulfinilo;

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar una pirazina de fórmula

20



con piperazina a una temperatura comprendida entre unos 15°C y unos 90°C hasta que se ha obtenido una cantidad sustancial del compuesto de la reivindicación 1.

25

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde la reacción tiene lugar en atmósfera inerte durante 0,5 a 6 horas aproximadamente.

1

4.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE PIPERAZINILPIRAZINA.

5

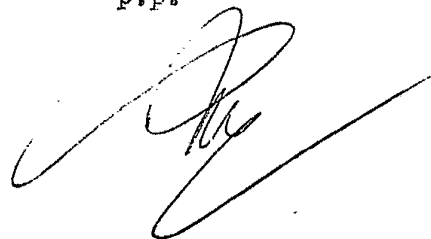
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintiocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 19 abril-1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10



15

20

25

