

ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 AY
	21	459.405	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		1-JUNIO-1977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
570.052	21-4-1975.	ESTADOS UNIDOS.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO2D/AG1K	Pat. Inv. 447.150 del 19-4-1976.

54 TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE PIPERAZINILPIRAZINA "

71 SOLICITANTE (S)
MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Rahway, New Jersey 07065 - Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)
Walfred S. Saari y William C. Lumma, Jr.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUL. 1978

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.

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.

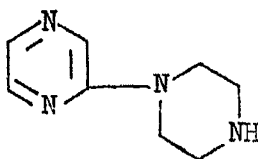
La obesidad es un estado bastante común y potencialmente grave a la vista de la relación entre la incidencia de diversas enfermedades y el grado de sobrepeso de una persona. Por ejemplo, las personas obesas sucumben estadísticamente con más frecuencia a las enfermedades renales cardiovasculares que las 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 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 proporcio-

1 nar métodos de preparación del nuevo compuesto y de adminis-  
tración del agente anoréxico de esta invención a un mamífero  
huésped.

DESCRIPCION DETALLADA

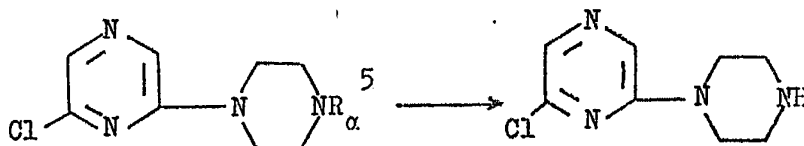
5 El compuesto de piperazinilpirazina de esta invención  
responde a la fórmula estructural:



10

El compuesto de esta invención puede obtenerse por  
separación de los grupos protectores del nitrógeno, de acuer-  
do con la reacción:

15



20

donde R<sup>5</sup><sub>α</sub> es un heterociclo tal como 6-cloro-2-pirazinilo;  
alcanoílo como formilo y acetilo; aroílo como benzóilo o  
p-metoxibenzoílo; carboalcoxi o carboariloxi como carboben-  
ciloxi, carbo-terc-butoxi, carbofenoxi o carboviniloxi; cian-  
no; carbamilo, N-alquilcarbamilo o N-arilcarbamilo; aralqui-  
lo como bencilo o alquilo como metilo.

25

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 catali-  
zadores como platino, paladio, rutenio y sus óxidos, entre  
30 unos 25°C y la temperatura de reflujo.

1 El compuesto de esta invención puede ser administra-  
do como agente anoréxico a especies de mamíferos, v.g. ra-  
tas y ratones, en cantidades que oscilan aproximadamente en  
entre 0,01 y 20 mg por kg de peso corporal. Preferiblemente  
5 entre 0,1 y 10 mg por kg de peso corporal, en una sola do-  
sis 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,  
10 subcutánea, 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 mas-  
car y similares. La cantidad de compuesto activo en estas  
20 composiciones o preparados terapéuticamente útiles es tal  
que se obtenga una dosis adecuada.

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas y simila-  
res también pueden contener los siguientes ingredientes; un  
25 ligante como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de  
maíz o gelatina; un excipiente como fosfato dicálcico; un  
agente desintegrante como almidón de maíz, almidón de pata-  
ta, ácido algínico y similares; un lubricante como esteara-  
to magnésico y puede agregarse un agente edulcorante como  
30 sacarosa, lactosa o sacarina o un agente aromatizante como

1           menta, aceite de gaulteria o aroma de fresa. Cuando la do-  
s           sis unitaria es una cápsula, puede contener además de los  
5           materiales del tipo citado un vehículo líquido tal como un  
            aceite graso. Puede haber presentes otros materiales como  
            revestimientos o para modificar de alguna otra manera la for-  
            ma física de la dosis unitaria, por ejemplo las tabletas,  
            píldoras o cápsulas pueden ser recubiertas de goma laca,  
            azúcar o ambas. Un jarabe o elixir puede contener el com-  
10           puesto activo, sacarosa como agente edulcorante, metilpara-  
            bén y propilparabén como preservativos, un colorante y un  
            aromatizante tal como aroma de naranja o fresa. Naturalmen-  
            te, cualquier material utilizado en la preparación de cual-  
            quier dosis unidad debe ser farmacéuticamente puro y esen-  
            cialmente atóxico en las cantidades empleadas.

15                       En cuanto a las sales farmacéuticamente aceptables,  
                        las comprendidas dentro de esta invención son las sales de  
                        adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ácidos  
                        útiles para la preparación de estas sales de adición de  
20                       ácidos son, entre otros, ácidos inorgánicos como ácidos halo-  
                        hídricos (v.g. clorhídrico y bromhídrico), ácido sulfúrico,  
                        ácido nítrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos como ma-  
                        leico, fumárico, tartárico, cítrico, acético, benzoico,  
                        2-acetoxibenzoico, salicílico, succínico, teofilina, 8-clo-  
                        roteofilina, ácido p-aminobenzoico, ácido p-acetamidobenzoi-  
25                       co 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-  
30                       plo, diez veces más eficaz que la fenfluramina en el gato  
                        después de administración oral.

1           Además de la actividad anoréxica antes descrita, el  
nuevo compuesto de esta invención influye farmacológicamente  
sobre los niveles de serotonina de manera que sugiere que  
también es útil como antidepresivo, antihipertensor, analgésico  
5           y agente somnífero. Para estos fines, deben emplearse  
las mismas vías de administración y los mismos preparados  
farmacéuticos antes descritos.

10           Los siguientes ejemplos ilustran esta invención sin  
limitarla a los mismos. Salvo indicación en contrario, todas  
las temperaturas se dan en grados Celsius.

EJEMPLO 1

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 tri-  
etilamina en 200 ml de n-butanol. La mezcla se concentra a  
presión reducida y el residuo se reparte entre solución  
acuosa 1 N de hidróxido sódico y benceno. Los extractos ben-  
cénicos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfa-  
to sódico anhidro, se filtran y concentran para dar N,N'-bis-  
20           (6-cloro-2-pirazinil)piperazina.

25           (b) La N,N'-bis(6-cloro-2-piperazinil)piperazina de la  
etapa anterior se agita a reflujo durante 8 horas en 500 ml  
de ácido clorhídrico concentrado. Después de concentrar a se-  
quedad bajo presión reducida, el residuo se recristaliza en  
etanol al 95 % para dar hidrocloreuro de 6-cloro-2-(1-pipera-  
30           zinil)pirazina.

1

EJEMPLO 2

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

5

(a) Se añaden 7,5 g (0,050 moles) de 2,6-dicloropirazina 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 2 N de carbonato sódico y benceno. Se separa la capa 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.

10

(b) Se añaden 2,0 g (8,82 milimoles) del derivado N-formílico a 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agita 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.

15

EJEMPLO 3

Preparación de una formulación en cápsulas

20

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

25

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 de 100 mg por cápsula.

30

1

EJEMPLO 4

Preparación de una formulación en tabletas

<u>Ingredientes</u>	<u>mg por tableta</u>
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
Estearato magnésico	6

5

10

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 nº 8 y se secan a 120°F (49°C). Los gránulos secos se pasan por un tamiz del nº 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.

15

20

EJEMPLO 5

Preparación de una formulación para jarabe oral

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidades</u>
5-Cloro-2-(1'-piperazinil)pirazina	25 mg
Solución de sorbitol (70 % N.F.)	40 ml
Benzoato sódico	150 mg
Sucaril	90 mg
Sacarina	10 mg
Colorante rojo (F.D. & Co. nº 2)	10 mg
Aroma de cereza	50 mg
Agua destilada, c.s. hasta	100 ml

25

30

1 La solución de sorbitol se agrega a 40 ml de agua des-  
tilada 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.  
5 El volumen se ajusta a 100 ml con agua destilada.

Otros ingredientes pueden sustituir a los citados en  
la formulación anterior. Por ejemplo, puede utilizarse un  
agente suspensor como magma bentonítico, tragacanto, carbo-  
ximetilcelulosa o metilcelulosa. Pueden agregarse como regu-  
ladores del pH fosfatos, citratos y tartratos. Entre los pre-  
servativos pueden encontrarse los parabens, el ácido sórbico  
10 y similares y pueden emplearse otros aromas y colorantes  
en lugar de los citados.

#### EJEMPLO 6

15 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-  
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  
20 periodo de alimentación de 2 horas. Después se mide el con-  
sumo de alimento durante el día de ensayo y se compara (en-  
sayo t emparejado) con el consumo durante el día de con-  
trol. Los resultados se encuentran en la siguiente tabla.

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

<sup>a</sup> Desviación típica.

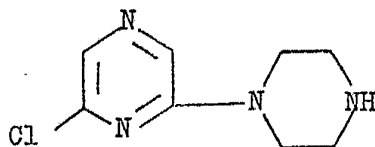
30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-  
berá recaer sobre las siguientes:

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de piperazinil)pirazina de fórmula:

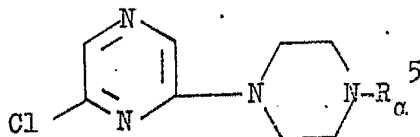
5



caracterizado por:

Hidrolizar un compuesto de fórmula:

10



15

donde  $R_{\alpha}^5$  es un heterociclo, alcanóilo, aroílo, carboalcoxi, ciano, carbamilo, N-alquilcarbamilo o N-arilcarbamilo.

2. 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.

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de diez páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 1 de Junio de 1977

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

30