

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

⑩ ES	⑪	NUMERO	⑫ A1
	②	459.406	
	②②	FECHA DE PRESENTACION	
		1.6.77	

PATENTE DE INVENCION

⑬ PRIORIDADES:	⑬② FECHA	⑬③ PAIS
⑬① NUMERO		
570.052	21.4.75	Estados Unidos.

⑭① FECHA DE PUBLICIDAD	⑭② CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑭③ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COFD/AGAK	

⑮① TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE PIPERAZI-NILPIRAZINA.

⑰① SOLICITANTE (S)

MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Rahway, New Jersey 07065 - ESTADOS UNIDOS.-

⑰② INVENTOR (ES)

Walfred S. Saari y William C. Lumma, Jr. los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.

⑰③ TITULAR (ES)

el mismo solicitante.

⑰④ REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

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

29 JUL. 1973

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 terapia.

15

20

25

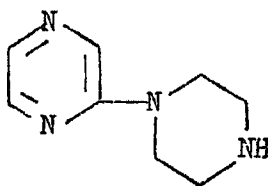
30

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

1 métodos de preparación del nuevo compuesto y de administra-
ción del agente anoréxico de esta invención a un mamífero
huésped.

DESCRIPCION DETALLADA

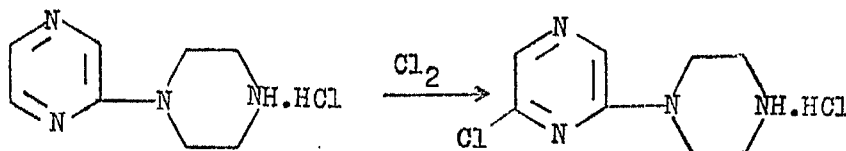
5 El compuesto de piperazinilpirazina de esta invención
responde a la fórmula estructural:



10

Los compuestos de esta invención se preparan por clo-
ración de acuerdo con el siguiente esquema:

15



20

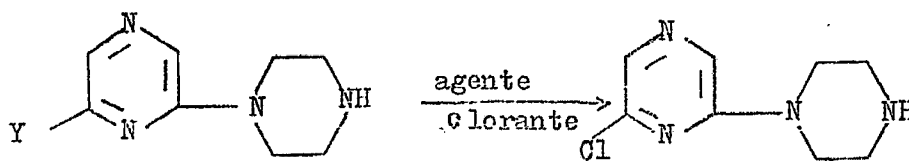
El procedimiento se lleva a cabo haciendo pasar cloro
gaseoso a través de una solución de la piperazinil-pirazina
en un disolvente como ácido acético glacial o similar, a una
temperatura comprendida entre 0 y unos 100°C. Otros disol-
ventes que pueden emplearse son el ácido clorhídrico acuoso,
25 la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

25

La cloración también puede realizarse por desplazamien-
to o transposición de acuerdo con el siguiente esquema de
reacción:

30

1



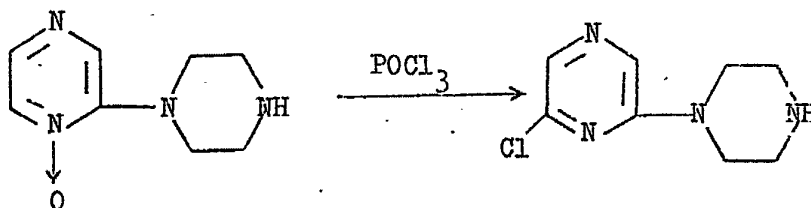
5

donde Y es hidroxilo o alcoxi y el agente de cloración es BCl_3 , POCl_3 , PCl_5 ó PCl_3 .

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

10

B.



15

Las condiciones de reacción son las dadas anteriormente.

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 0,1 y 10 mg por kg de peso corporal, en una sola dosis o en 2 a 4 dosis divididas.

20

25

El compuesto de esta invención en las dosis descritas puede ser administrado por vía oral; sin embargo, pueden emplearse otras vías tales como la intraperitoneal, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

30

El compuesto activo de esta invención se administra por vía oral, por ejemplo con un diluyente inerte o con un

1 vehículo comestible asimilable o puede ser introducido en
 cápsulas de gelatina dura o blanda o puede ser comprimido
 en tabletas o incorporado directamente al alimento de la
5 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
10 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
 ligante como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de
15 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 estearato
 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-
20 sis unitaria es una cápsula, puede contener además de los
 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
 forma física de la dosis unitaria, por ejemplo las tabletas,
25 píldoras o cápsulas pueden ser recubiertas de goma laca,
 azúcar o ambas. Un jarabe o elixir puede contener el com-
 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-
30 te, cualquier material utilizado en la preparación de cual-

1 quier dosis unidad debe ser farmacéuticamente puro y esencialmente atóxico en las cantidades empleadas.

5 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 ácidos son, entre otros, ácidos inorgánicos como ácidos halohídricos (v.g. clorhídrico y bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos como maleico, fumárico, tartárico, cítrico, acético, benzoico, 10 2-acetoxibenzoico, salicílico, succínico, teofilina, 8-cloroteofilina, ácido p-aminobenzoico, ácido p-acetamidobenzoico o ácido metanosulfónico.

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

20 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 y agente somnífero. Para estos fines, deben emplearse las mismas vías de administración y los mismos preparados 25 farmacéuticos antes descritos.

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

1

EJEMPLO 1

5

10

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 0,5 N 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 2

15

20

Se añaden poco a poco a lo largo de 1 hora, 38,8 g (0,20 moles) de dihidrocloreuro de 6-metoxi-2-(1-piperazinil)pirazina sólido a 300 ml de oxicloreuro de fósforo rápidamente agitado, a 40-50°C. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a reflujo durante 1 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 hidrocloreuro de 6-cloro-2-(1-piperazinil)pirazina.

EJEMPLO 3

25

30

(a) Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 100 g (0,77 moles) de 1-óxido de 2-cloropirazina y 17,2 g (2,0 moles) de piperazina anhidra en 1 litro de 2-butanol. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se disuelve en una mezcla de 1 litro de solución de carbonato sódico 2 N y 1 litro de cloroformo. La capa acuosa se extrae de nuevo dos veces con cloroformo limpio. Los extractos clo-

1 rofórmicos combinados se secan sobre sulfato sódico anhidro,
se filtran y concentran. El residuo se trata con un exceso
de cloruro de hidrógeno etanólico y se recristaliza en eta-
5 nol al 95 % para dar hidrocioruro de 1-óxido de 2-(1-pipera-
zinil)pirazina.

(b) A 300 ml de oxiclouuro de fósforo bidestilado frío
se añaden en varias partes 21,7 g (0,10 moles) de hidroclo-
ruro de 1-óxido de 2-(1-piperazinil)pirazina. Se calienta la
mezcla y después de que ha cedido la intensa reacción, se
10 agita a reflujo durante 1 hora más. El exceso de oxiclouuro
de fósforo se separa a presión reducida. El residuo se vicr-
te con precaución sobre 200 g de hielo machacado. La solu-
ción se neutraliza con solución fría de hidróxido sódico
5 N y se extrae con clouoformo. Los extractos clouofórmicos
15 combinados se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran
y concentran. El aceite residual se convierte en la sal hi-
droclouuro con clouuro de hidrógeno etanólico y se recrista-
liza en etanol al 95 % para dar hidrocioruro de 6-clouo-2-
(1-piperazinil)pirazina.

20 EJEMPLO 4

Preparación de una formulación en cápsulas

<u>Ingredientes</u>	<u>mg por tableta</u>
Hidrocioruro de 6-clouo-2-(1'-piperazi- nil)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
30 100 mg por cápsula.

1

EJEMPLO 5

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 6

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
destilada y en esta mezcla se suspende el ingrediente acti-
vo. Se añaden el Sucaril, la sacarina, el benzoato sódico,
5 el aroma y el colorante y se disuelven en la solución ante-
rior. 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 magna bentonítico, tragacanto, carbo-
ximetilcelulosa o metilcelulosa. Pueden agregarse como regu-
10 ladores del pH fosfatos, citratos y tratratos. Entre los
preservativos pueden encontrarse los parabens, el ácido sór-
bico y similares y pueden emplearse otros aromas y coloran-
tes en lugar de los citados.

EJEMPLO 7

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

25

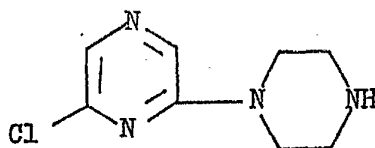
<u>Dosis, mg/kg</u> <u>i.p.</u>	<u>Gramos comidos el</u> <u>día de control</u>	<u>Gramos comidos el</u> <u>día de ensayo</u>
1,5	14,2 ± 2,5 ^a	7,5 ± 2,0 ^a

^a Desviación típica.

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

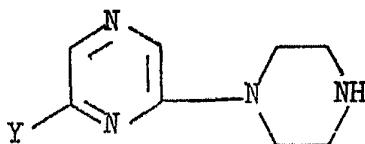
REIVINDICACIONES

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



caracterizado por:

clorar un compuesto de fórmula:



o un derivado N-óxido del mismo, donde Y representa hidrógeno, hidroxilo o alcoxi.

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.

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

Madrid, 1 Junio 1.977
BERNARDO UNGRIA
P.P.