

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144176 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Ansøgning nr. 977/78

(51) Int.Cl.³ C 07 D 471/04

(22) Indleveringsdag 3. mar. 1978

(24) Løbedag 3. mar. 1978

(41) Alm. tilgængelig 26. okt. 1978

(44) Fremlagt 4. jan. 1982

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 25. apr. 1977, 790362, US

(71) Ansøger MERCK & CO. INC., Rahway, US.

(72) Opfinder Walfred Spencer Saari, US: William Carl Lumma Jr., US.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstil=
ling af 3-(1-piperaziny1)-pyri=
do(2,3-b)-pyraziner eller farmæ=
ceutisk acceptable salte heraf.

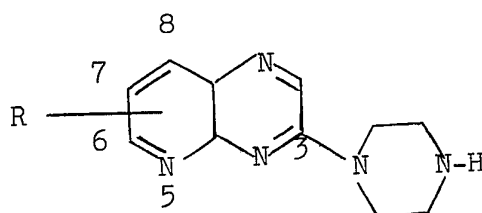
DK 144176 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 3-(1-piperaziny1)-pyrido[2,3-b]pyraziner eller farmaceutisk acceptable salte deraf, hvilke forbindelser har serotoninmimetisk aktivitet. De omhandlede forbindelser er egnede til anvendelse som anoreksiske, antidepresserende, analgetiske og hypnotiske midler.

Blandt kendte piperaziny1-heterocycliske forbindelser skal nævnes 2-(1-piperaziny1)quinoxaliner (britisk patent nr. 1 440 722); 4-(1-piperaziny1)quinazoliner (USA patent nr. 3 470 182); 2-(1-piperaziny1)quinoliner (Rodriques et al., European Journal of Pharmacology 24, 164 - 171 (1973); 4-(1-piperaziny1)quinoliner (USA patent nr. 3 265 693 og 3 272 818); og 2-(1-piperaziny1)-pyraziner (belgisk patent nr. 840 904).

Fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 3426/74 er det kendt at fremstille piperaziny1quinoxaliner med antidepressiv virkning. En sådan virkning er dog ikke påvist, og forbindelserne har endvidere ingen væsentlig appetitundertrykkende virkning.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser adskiller sig fra de ovennævnte kendte forbindelser, ligesom de udviser uventede fordelagtige serotoninmimetiske egenskaber. Forbindelserne har den almene formel:



hvor R er hydrogen, halogen, trifluormethyl, alkyl med 1 - 3 carbonatomer, alkylthio med 1 - 3 carbonatomer, alkoxy med 1 - 3 carbonatomer, cyano eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

Særligt foretrukne forbindelser er sådanne, hvori R findes i 6- eller 7-stillingen.

Opfindelsen omfatter også fremstillingen af ikke-giftige farmaceutisk acceptable salte. Sådanne syreadditionssalte dannes ved blanding af en opløsning af forbindelsen med en opløsning

af en farmaceutisk acceptabel ikke-giftig syre, såsom saltsyre, fumarsyre, maleinsyre, ravsyre, eddikesyre, citronsyre, vinsyre, kulsyre, svovlsyre, phosphorsyre, salpetersyre eller isethionsyre.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af kravet angivne, omsættes en pyrido[2,3-b]pyrazin, der er substitueret i 3-stillingen med halogen, trialkylammonium, alkylsulfonyl, pehnylsulfonyl, alkylsulfinyl eller phenylsulfinyl, med piperazin. Den 3-substituerede pyrido[2,3-b]pyrazin, fortrinsvis en 3-chlor-forbindelse, og piperazin blandes i et opløsningsmiddel og bringes til at reagere. Det som reaktionsmedium anvendte opløsningsmiddel er fortrinsvis et polært organisk opløsningsmiddel, såsom acetonitril, oxygenerede opløsningsmidler, såsom lavere alkanoler, f.eks. methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, butylalkoholer, nitrogenholdige opløsningsmidler, såsom N,N-dilavere-alkylamider, f.eks. dimethylacetamid, dimethylformamid eller blandinger deraf.

Reaktionen udføres ved en temperatur på 0-100°C eller ved reaktionsblandingsens kogepunkt i et tidsrum fra 15 minutter til 24 timer. Et tidsrum på 10-24 timer ved en temperatur på 15-50°C foretrækkes, især 20-25°C.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er i besiddelse af en anoreksisk virkning og kan anvendes som terapeutisk middel. Til dette formål kan benyttes daglige doser på 0,1 til 500 mg, og det foretrækkes at anvende 0,1 til 100 mg pr. dag af de omhandlede aktive forbindelser.

Forbindelserne finder som nævnt også anvendelse som antidepresserende, analgetiske og hypnotiske midler.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det efterfølgende illustreres nærmere ved hjælp af et eksempel.

EKSEMPEL3-(1-Piperaziny1)-pyrido[2,3-b]pyrazin-hydrogenfumarat-hydratTrin A: Præparation af 3-hydroxypyrido[2,3-b]pyrazin-hydrochlorid-hydrat

En blanding af 10,9 g (0,10 mol) 2,3-diaminopyridin, 11,5 g glyoxylsyre-hydrat (0,125 mol) og vand (50 ml) omrøres ved 20-25°C i 16 timer under N₂. Blandingen filtreres, og kagen udrives med 31 ml koncentreret saltsyre. Det faste stof, som opløses og omkrystalliseres, opsamles og vaskes med koncentreret saltsyre og tetrahydrofuran. Efter tørring under vacuum ved 50°C fås 14,9 g 3-hydroxypyrido[2,3-b]pyrazin-hydrochlorid-hydrat, smp: > 320°C.

Trin B: Præparation af 3-chlorpyrido[2,3-b]pyrazin-hydrochlorid

Til 7,5 ml afkølet og under omrøring stående formamid sættes 9 ml phosphoroxychlorid efterfulgt af 5,5 g (0,030 mol) 3-hydroxypyrido[2,3-b]pyrazin-hydrochlorid. Den exothermiske reaktion holdes mellem 25 og 68°C i 1 time, hvorpå der fortyndes med CH₂Cl₂ og filtreres til dannelse af 3,3 g 3-chlorpyrido[2,3-b]pyrazin-hydrochlorid, smp: dek. > 360°C.

Trin C: Præparation af 3-(1-piperaziny1)-pyrido[2,3-b]-pyrazin-hydrogenfumarat-hydrat

En opløsning af 3,0 g (0,015 mol) 3-chlorpyrido[2,3-b]pyrazin-hydrochlorid i 25 ml acetonitril behandles med 6,0 g (0,070 mol) piperazin og omrøres i 16 timer ved 20-25°C. Efter koncentring under vacuum, fordeles remanensen mellem CH₂Cl₂ og vandigt NaOH. CH₂Cl₂-ekstrakten tørres (Na₂SO₄), filtreres og koncentrerer under vacuum til en olie, som opløses i 30 ml absolut ethanol. Den filtrerede ethanolopløsning behandles med 35 ml 0,4 molær fumarsyre i ethanol (95%) til opnåelse af 2,0 g 3-(1-piperaziny1)-pyrido[2,3-b]-pyrazin-hydrogenfumarat-hydrat, smp. 175-176°C, dek.

Farmaceutisk undersøgelse

Den ifølge eksemplet fremstillede forbindelse, 3-(1-piperaziny1)-pyrido[2,3-b]pyrazin blev sammenlignet med en fra dansk patent-ansøgning nr. 3426/74 kendt forbindelse, 2-(1'-piperaziny1)-quinoxalin, ved appetitundertrykkelsesforsøg. Forbindelserne blev bedømt for deres virkning på foderindtagelsen hos rotter efter følgende procedure.

1. På kontroldagen, dvs. dagen før prøvedagen, blev foderindtagelsen målt på rotter med adgang til foder i kun to timer pr. dag.
2. På prøvedagen blev grupper på 7 rotter pr. dosis injiceret i.p. med 1,5, 3,0, 6,0 eller 12,0 mg/kg af prøveforbindelsen 30 minutter før foderpræsentation.
3. Foderindtagelse på prøvedagen blev sammenlignet med indtagelse på kontroldagen.

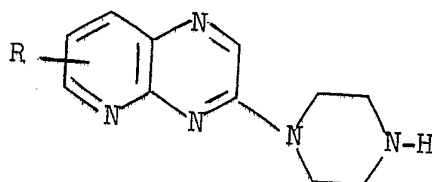
De opnåede resultater fremgår af følgende tabel.

Appetitundertrykkelsesforsøg

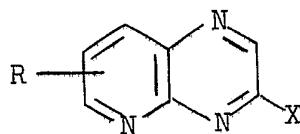
<u>Forbindelse</u>	<u>ED₅₀ (mg/kg i.p.)</u>
2-(1'-piperaziny1)quinoxalin	3,4
3-(1-piperaziny1)-pyrido[2,3-b]pyrazin	2,8

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-(1-piperaziny1)-pyrido-
[2,3-b]pyraziner med den almene formel:



hvor R er hydrogen, halogen, trifluormethyl, alkyl med 1 - 3 carbonatomer, alkylthio med 1 - 3 carbonatomer, alkoxy med 1 - 3 carbonatomer eller cyano, eller farmaceutisk acceptable salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen:



hvor X er halogen, trialkylammonium, alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, alkylsulfinyl eller phenylsulfinyl, omsættes med piperazin, hvorefter en opnået forbindelse om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgning nr. 3426/74.