



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 20.04.76 (P. 198188)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 09.05.77

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1980

Int. Cl.²
C07D 403/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania 6-chloro-2-/1'-piperazyńlo/pirazyńny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego związku 6-chloro-2-/1'-piperazyńlo/pirazyńny o wzorze 2 ewentualnie w postaci N tlenku i soli addycyjnych z kwasami. Związek ten wykazuje działanie anoreksyjne, czyli powoduje brak łaknienia.

Wytwarzany sposobem według wynalazku nowy związek 6-chloro-2-/1'-piperazyńlo/pirazyńna jest skutecznym i nietoksycznym środkiem anoreksyjnym stosowanym do podawania ssakom.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związek o wzorze 2 w reakcji przedstawionej na załączonym schemacie. Sposób ten polega na chlorowaniu związku o wzorze 1 na drodze przepuszczenia gazowego chloru przez roztwór piperazyńlopirazyńny w rozpuszczalniku, takim jak lodo-waty kwas octowy lub podobnym w temperaturze około 0—100°C. Jako rozpuszczalniki można również stosować kwas solny, dwumetyloformamid lub acetonitryl.

Wytwarzany sposobem według wynalazku związek podaje się jako anoreksyjny środek ssakom np. szczurom i myszom w ilości około 0,01—20 mg na kg wagi ciała, korzystnie 0,1—10 mg na kg wagi ciała w jednej dawce lub w 2—4 dawkach.

Wymienione dawki związku podaje się doustnie, chociaż inne drogi podawania, takie jak dootrzewnowo podskórnio, domięśniowo lub dożylnie, również mogą być stosowane.

Substancję czynną podaje się doustnie w po-

2

łączeniu np. z obojętnym rozcieńczalnikiem lub przyswajalnym jadalnie nośnikiem, lub może ona być zamknięta w twardej lub miękkiej kapsułce żelatynowej lub sprasowana w postaci tabletki, albo może być wprowadzona bezpośrednio z pokarmem diety. Substancję czynną do terapeutycznego podawania doustnego miesza się dodatkami do leków i stosuje w postaci tabletek, kołacyków, kapsułek, eliksirów, zawiesin, syropów, 5 opłatków, gumy do żucia i podobnych. Ilość substancji czynnej w tych terapeutycznych preparatach jest taka, aby osiągnąć właściwe dawkowanie. Tabletki, kołaczyki, pigułki, kapsułki itp. mogą również zawierać środek wiążący, taki jak targa-10 kant, guma arabska, skrobia kukurydziana, skrobia ziemniaczana, kwas alginowy i podobne, środek smarny, taki jak stearynian magnezu, środek słodzący, taki jak sacharoza, laktoza lub sacharyna, środki zapachowe, takie jak olejek miętowy, olejek ze starzeńli lub zapach wiśniowy. Gdy dawką jednostkową jest kapsułka, to może ona, oprócz wymienionych typów substancji, zawierać ciekły nośnik, taki jak olej tłuszczowy. Różne inne materiały mogą być stosowane jako środki pokrywające lub modyfikujące w inny sposób postać fizyczną dawki jednostkowej, np. tabletki, pigułki lub kapsułki mogą być pokryte szelakiem, cukrem lub obydwo-15 ma. Syrop lub eliksir może zawierać substancję czynną, sacharozę jako środek słodzący, metylo i propylo parabenyl jako środki konser-

wujące oraz barwnik i substancję zapachową, taką jak zapach wiśniowy lub pomarańczowy. Jest oczywiste, że każda substancja stosowana do wytwarzania jednostkowych dawek leków musi być farmaceutycznie czysta i zasadniczo nietoksyczna w stosowanej ilości.

Wytwarzane sposobem według wynalazku farmaceutycznie dopuszczalne sole są solami addycyjnymi z kwasami. Do wytwarzania tych soli stosuje się, między innymi, kwasy nieorganiczne, takie jak kwasy chlorowodorowe, np. kwas chlorowodorowy lub bromowodorowy, kwas siarkowy, azotowy, fosforowy oraz kwasy organiczne, takie jak kwas maleinowy, fumarowy, winowy, cytrynowy, octowy, benzoowy, 2-acetoksybenzoowy, salicylowy, bursztynowy, teofilina, 8-chloroteofilina, p-aminobenzoowy, p-acetamidobenzoowy lub metanosulfonowy.

Wytwarzany sposobem według wynalazku związek wykazuje zwiększoną efektywność i mniejszą toksyczność niż znane środki anoreksyjne. Np. 6-chloro-2/1'-piperazylo/pirazyna jest 10 razy aktywniejsza od fenfluraminy przy podawaniu doustnym kotom. Otrzymany związek o wzorze 2 wykazuje wyraźną wyższość w działaniu w porównaniu do wyjściowego związku o wzorze 1, nie zawierającego atomu chloru.

Poniżej w tablicy 1 zestawiono dane doświadczalne ilustrujące wyższość uzyskanych produktów nad substratami. Dane te wyraźnie wykazują uzyskanie nieoczekiwanego efektu technicznego, wyrażającego się w fakcie, że skuteczna dawka nowego produktu jest znacznie niższa niż skuteczna dawka przy stosowaniu związku, będącego substratem.

Tablica I

Związek o wzorze 3	Zahamowanie przyjmowania pokarmu u szczurów $ED_{50ip} = 1,5$ mg/kg Zahamowanie przyjmowania pokarmu u kotów — $ED_{50po} = 0,21$ mg/kg po 30 minutach Zahamowanie przyjmowania pokarmu u kotów — $ED_{50pe} = 0,25$ mg/kg po 60 minutach Zahamowanie przyjmowania pokarmu u kotów — $ED_{50po} = 0,44, 0,55$ mg/kg po 180 minutach
Związek o wzorze 4	Przyjmowanie pokarmu przez kota $ED_{50po} = > 0,8$ mg/kg Przyjmowanie pokarmu przez szczura $ED_{50po} \approx > 3$ mg/kg

Symbole użyte w tablicy I mają następujące znaczenie:

ED_{50} = „dosis efectiva 50” = dawka skuteczna w 50% przypadków

ED_{50ip} = dawka skuteczna w 50% przypadków przy podawaniu przez iniekcję

ED_{50po} = dawka skuteczna w 50% przypadków przy podawaniu doustnym

Efekt ten jest tym bardziej nieoczekiwany, że budowa związku o wzorze 1 jest zbliżona do budowy związku o wzorze 2, należałoby więc oczekiwać, że właściwości ich będą również bardzo zbliżone. Tymczasem okazało się zupełnie nieoczekiwane, że nowy związek o wzorze 2 wykazuje bez porównania skuteczniejsze działanie niż związek wyjściowy o wzorze 1.

W tablicy I zestawiono badanie doświadczalne dotyczące działania związków o wzorze 1 i 2 nie w postaci ich chlorowodorów, a w postaci wolnych amin, gdyż postaci te nie wpływają na zasadniczy efekt działania. Dla odróżnienia, wolną postać związku o wzorze 2 określono wzorem 3, a wolną postać związku o wzorze 1 — wzorem 4.

Oprócz opisanego wyżej działania anoreksyjnego, nowy związek wpływa również farmakologicznie na poziom serotoniny w taki sposób, że może być stosowany jako środek przeciwdepresyjny, przeciwnadciśnieniowy, znieczulający i nasenny.

Do tych celów stosuje się takie same drogi podawania i preparaty farmaceutyczne, jak wyżej opisano.

Poniżej opisano badania doświadczalne, ilustrujące działanie nowych związków.

W dniu bezpośrednio poprzedzającym dzień badań (dzień kontrolny) wymierza się spożycie pokarmu dla grupy 7—10 szczurów, dopuszczonych do jedzenia tylko w ciągu 2 godzin na dzień. W następnym dniu (dzień badań) szczurom wstrzykuje się dootrzewnowo na 3 minuty przed rozpoczęciem 2-godzinnego okresu karmienia, badany związek o różnym poziomie dawek. Następnie mierzy się spożycie pokarmu w dniu badań i porównuje ze spożyciem w dniu kontrolnym. Wyniki zestawiono poniżej.

Dawka mg/kg	Gramy spożyte w dniu kontrolnym	Gramy spożyte w dniu badań
dootrzewnowo 1,5	14,2 ± 2,5a)	7,5 ± 2,0a)

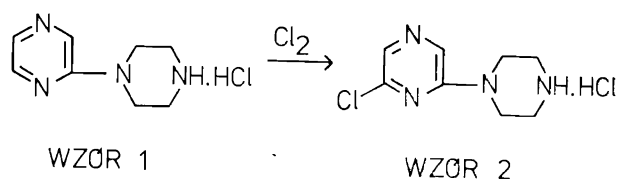
a) odchylenia standardowe

Następujący przykład ilustruje sposób według wynalazku.

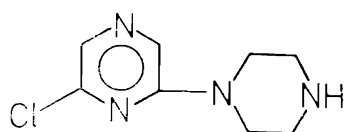
Przykład I. Przez roztwór 1,0 mola chlorowodoru 2/1-piperazylo/pirazyny w 1 l lodowatego kwasu octowego, w temperaturze 100°C, w trakcie intensywnego mieszania przepuszcza się bełkotką strumień gazowego chloru aż do zakończenia reakcji. Otrzymaną mieszaninę zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w 600 ml 0,5 n wodnego roztworu kwasu chlorowodorowego, zaszczepia próbką chlorowodoru 6-chloro-2/1-piperazylo/pirazyny, zatęża i oziębia. Wytrącony osad rekrystalizuje się z 95% etanolu, otrzymując czysty chlorowodorek 6-chloro-2/1'-piperazylo/pirazyny o temperaturze topnienia 350°C z rozkładem.

Zastrzeżenie patentowe

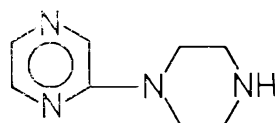
Sposób wytwarzania 6-chloro-2-(1'-piperazylo)/pirazyny o wzorze 2, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 poddaje się chlorowaniu.



SCHEMAT



WZOR 3



WZOR 4