



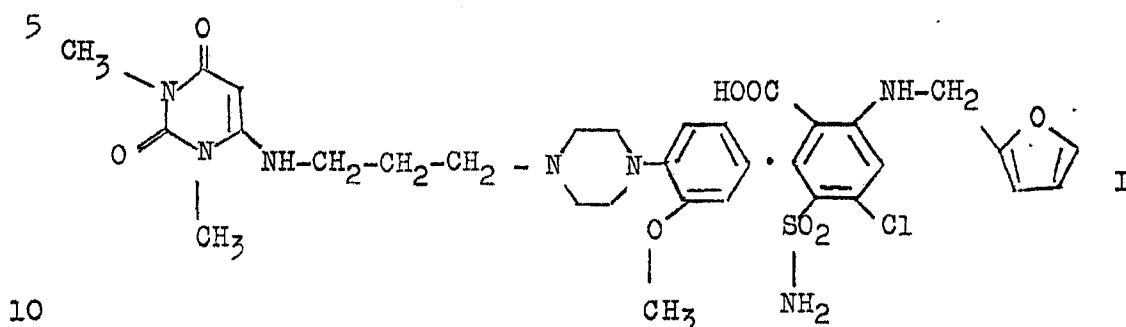
ESPAÑA

10	ES	11	NÚMERO	10	A 1
		21	455721		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
74.319	9 febrero 1976	Luxemburgo
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NUEVA SAL DE PIPERAZI NILURACILO"		15 NOV. 1976
71 SOLICITANTE (S)		
Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Byk-Gulden-Strasse 2, D-775 Konstanz, (Alemania)		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Hermann Amschler, Dr. Kurt Klemm, Dr. Gerhard Ludwig y Dr. Wolfgang Schoetensack		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Carlos Fernández Candelas.		

Es objeto del invento un procedimiento para la preparación de una sal de piperaziniluracilo de la fórmula I,



En la memoria de patente española 382.842 se describe un procedimiento de preparación de piperazinilalcoholaminouracilos así como sus sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, que desarrollan un superior efecto en comparación con agentes hipotensores conocidos. El compuesto especial de la fórmula I, sin embargo, no es mencionado allí. De los compuestos obtenidos por el procedimiento relativo a la patente española 382.842 el 1,3-dimetil-4(-γ-4-(orto-metoxifenil)-piperazinil-(1)7-propil-amino)-uracilo (Urapidil) se manifestó como bueno para el tratamiento de la hipertonia al efectuar el ensayo clínico orientativo. En los experimentos adicionales se puso de manifiesto que en la administración de Urapidil a pacientes con hipertonia esencial y secundaria de diferentes grados de gravedad sólo se pudo lograr una normalización de la presión sanguínea con aproximadamente la mitad de los pacientes hipertónicos. Simultáneamente, la compatibilidad no correspondía enteramente a las esperanzas.

Este porcentaje que puede ser atribuido a diferentes causas, exige una mejora para poder tener una amplia utilización en terapéutica.

5 El invento se ha establecido la misión de poner a disposición una forma de administración suficientemente activa y compatible para la amplia administración terapéutica. La misión es resuelta, de acuerdo con el invento, - previendo la sal especial de la fórmula I para el tratamiento de la hipertonia.

10 Es objeto del invento por lo tanto un procedimiento para la obtención de la sal de la fórmula I, especialmente para el tratamiento de la hipertonia de animales mamíferos, por ejemplo hombres, que contiene la sal de la fórmula I.

15 La mencionada sal es aplicada, en forma de medicamento, para el tratamiento de la hipertonia de animales mamíferos, especialmente de hombres,

Los medicamentos, que son formulados según procedimientos conocidos para un experto, son administrados -  
20 preferiblemente por vía oral, en forma de soluciones también por vía parenteral, por ejemplo inyectadas por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Ventajosamente, - el preparado farmacéutico de la sustancia activa se presenta en forma de dosis unitarias que están acomodadas a la -  
25 administración deseada. Una dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una tableta, una cápsula o una cantidad volumétrica dosificada en un polvo, de un granulado y de una solución. Como "dosis unitaria" en el sentido del presente in-

vento se entiende una unidad físicamente determinada que --  
contiene una cantidad individual de los componentes acti--  
vos en mezcla con un agente diluyente farmacéutico para --  
los mismos o conjuntamente con un excipiente farmacéutico.

5 En tal caso la cantidad de la sustancia activa se escoge --  
de modo tal que una o varias unidades sean suficientes usual  
mente para una única administración terapéutica.

No obstante, la dosis unitaria puede ser también  
divisible, por ejemplo en el caso de tabletas provistas con  
10 entalladuras, cuando se necesita para una única administra-  
ción terapéutica sólo una fracción, por ejemplo una mitad  
o una cuarta parte de la unidad divisible.

Los preparados farmacéuticos que se preparan a --  
base de la sal obtenida por el procedimiento de acuerdo con  
15 el invento contienen, cuando se presentan en dosis unita--  
rias, en total 5 a 150 mg, ventajosamente alrededor de 25  
a 100 mg y especialmente alrededor de 40 a 70 mg de sustan-  
cia activa. La administración terapéutica de los prepara--  
dos farmacéuticos puede efectuarse de 1 a varias veces, por  
20 ejemplo tres veces por día, por ejemplo en cada caso des--  
pués de las comidas y/o por la noche. No obstante, también  
especialmente en el caso de la administración como dosis --  
de mantenimiento, se puede efectuar sólo en cada un día de  
dos.

25 La dosis administrada se ajusta a la frecuencia  
de la administración, a la duración del tratamiento, a la  
naturaleza y a la gravedad de la enfermedad y al peso, a --  
la edad y al estado de salud del enfermo. La dosis diaria

(por vía oral) se encuentra en general para mamíferos, por ejemplo hombres, entre aproximadamente 0,1 mg y 1,0 mg de sustancia activa por kilogramo de peso corporal.

Los preparados farmacéuticos consisten en general en la sustancia activa obtenida por el procedimiento de acuerdo con el invento y en excipientes medicamentosos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que pasan a utilizarse como adiciones en forma sólida, semisólida o líquida, o como agentes de revestimiento, especialmente por ejemplo en forma de una cápsula, de un revestimiento de tabletas, de una bolsa o de otro recipiente para el componente terapéuticamente activo. Una sustancia excipiente puede servir por ejemplo, como inductora de la absorción del medicamento por el cuerpo, como agente auxiliar de formulación como agente edulcorante, como colorante o como agente de conservación.

Para la administración por vía oral entran en consideración, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas duras y blandas, por ejemplo a base de gelatina, polvos dispersables, granulados, suspensiones, emulsiones o soluciones acuosas y oleosas o jarabes.

Las tabletas contienen agentes diluyentes inertes, por ejemplo fosfato de calcio, fosfato de sodio o lactosa; agentes de granulación y de reparto, por ejemplo fécula de maíz o alginatos; aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma acacia; y/o agentes lubricantes, por ejemplo estearato de aluminio o de magnesio, talco o aceite de silicona. Adicionalmente, pueden ser provistos con

un revestimiento que eventualmente está constituido de modo tal que produce una disolución y una resorción retardadas del medicamento en el tracto gastrointestinal y por consiguiente, por ejemplo, produce una mejor compatibilidad o una larga duración del efecto. Las cápsulas de gelatina contienen por ejemplo la sustancia activa mezclada con un agente diluyente sólido, por ejemplo carbonato de calcio o caolín, o con un agente diluyente oleoso, por ejemplo aceite de oliva, aceite de cacahuete o aceite de parafina.

Como agentes de suspensión se utilizan, por ejemplo, carboximetil-celulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto o goma acacia; como agentes dispersantes y humectantes se utilizan, por ejemplo, estearato de polioxietileno, heptadecaetilenoxicetanol, monooleato de polioxietilensorbita, monooleato de polioxietilensorbitán o lecitina; como agentes de conservación, se utilizan por ejemplo, hidroxibenzoatos de metilo o de propilo; como agentes sapo-  
ríferos y edulcorantes se utilizan, por ejemplo sacarosa, lactosa, dextrosa, jarabe de azúcar invertido etc.

Las suspensiones oleosas contienen, por ejemplo, aceite de cacahuete, de oliva, de sésamo, de coco o de parafina y agentes espesantes tales como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico; y además agentes edulcorantes, agentes saporíferos y antioxidantes.

Los polvos y granulados dispersables en agua contienen eventualmente la sustancia activa en mezcla con agen

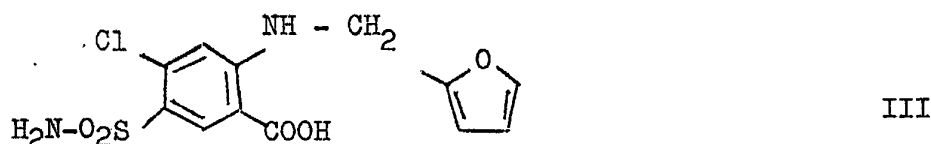
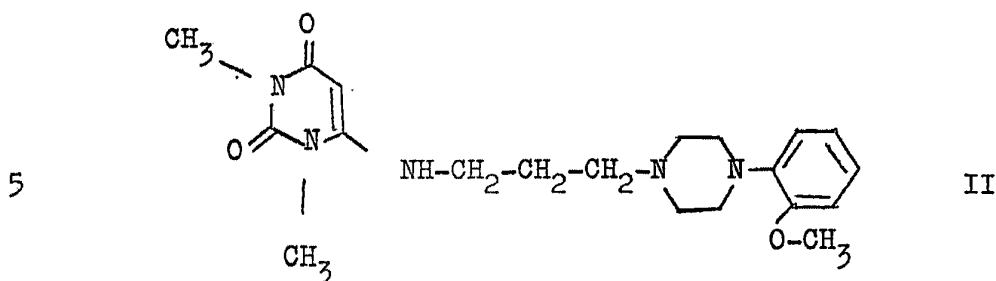
tes dispersantes, humectantes y de suspensión, por ejemplo con los arriba mencionados, así como con agentes edulcorantes, agentes saporíferos y colorantes.

5 Las emulsiones contienen, por ejemplo, aceite de oliva, de cacahuete o de parafina junto con agentes emulgentes, tales como, por ejemplo, goma acacia, goma tragacanto, fosfátidos, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, y agentes edulcorantes y saporíferos.

10 Los medicamentos son administrados por vía parenteral en forma de soluciones salinas, estériles o isotónicas, o de otro tipo de soluciones, siendo envasadas, entre otras cosas, también en forma de frascos para goteo permanente para la administración intravenosa continua.

15 La sustancia activa obtenida por el procedimiento de acuerdo con el invento, se manifiestan como muy buenos para la administración terapéutica. Ensayos orientativos en pacientes machos y hembras con hiertonias de diferentes orígenes y de diferentes grados de gravedad proporcionaron una normalización de la presión sanguínea en la mayor parte de  
20 los pacientes hipertónicos. Además de ello, se observó una superioridad del medicamento según el invento frente al Urapidil en lo que se refiere al máximo del efecto, a la duración del efecto y a los efectos secundarios, por ejemplo - la segregación en la orina y en electrolitos, así como la  
25 toxicidad. La sustancia activa de acuerdo con el invento o el medicamento de acuerdo con el invento constituyen por - consiguiente un esencial progreso técnico para el tratamiento de la hipertonia.

La preparación de la sustancia activa se efectúa según procedimientos en sí conocidos para un experto en la materia. Por ejemplo la sal es obtenida por reacción directa de los componentes de las fórmulas II y III



disueltos en disolventes apropiados. Como tales disolventes se mencionarán, entre otros, alcoholes alifáticos, tales como metanol, etanol, etilcellosolve, o hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, o amidas o nitrilos de ácidos carboxílicos alifáticos, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, o acetonas alifáticas, tales como acetona, metiletilcetona, o mezclas de las mismas.

15 La sal de la fórmula I es obtenida, no obstante también por transsalificación, por ejemplo por reacción de adecuadas sales de Urapidil, tales como halohidratos, pre-

feriblemente el clorhidrato, con sales apropiadas del ácido de la fórmula III, por ejemplo sales de metal alcalino, -- preferiblemente sales sódicas, o sales amónicas. En este caso los materiales de partida son añadidos uno a otro, en estado disuelto en disolventes apropiados. Es esencial una suficiente diferencia de solubilidades entre el producto de partida y el producto final, debiendo ser separable con facilidad la sal inorgánica resultante como subproducto, por ejemplo el cloruro sódico. Disolventes apropiados para la transsalificación son por ejemplo agua, alcoholes alifáticos inferiores, tales como metanol, etanol, o cetonas -- alifáticas, tales como acetona, metiletiletetona, o amidas o nitrilos de ácidos carboxílicos tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, o mezclas de los mismos con agua.

Es objeto del invento además un procedimiento para la preparación de la sal de piperaziniluracilo de la fórmula I, el cual está caracterizado porque de manera en sí conocida, se hace reaccionar el piperaziniluracilo de la fórmula II con el ácido de la fórmula III.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el invento:

EJEMPLO 1

2-(2-furilmetil)-amino-4-cloro-5-sulfamil-benzoato de 1,3-dimetil-4-3-(1-orto-metoxifenil-piperazinil-4)-propilamino-uracilo ((= sal))

---

584 g (1,5 moles) de 1,3-dimetil-4-( $\gamma$ -4-orto-me

toxifenil)-piperazinil-17-propilamino)-uracilo (Urapidil) son disueltos en caliente en 3 litros de metanol y 1 litro de cloroformo y son mezclados con una suspensión caliente de 500 g (1,5 moles) de ácidos 2-(2-furilmetil)-amino-4-  
5 cloro-5-sulfamil-benzoico (Furosemid) en 1 litro de meta-- nol. La mezcla forma en breve tiempo una solución transparente, a partir de la cual comienza inmediatamente a separarse por cristalización la sal. La mezcla de disolventes es eliminada en vacío hasta la mitad de volumen, la papi--  
10 lla cristalina remanente es enfriada todavía durante algún tiempo sobre una mezcla de hielo y sal común, y es filtrada con succión. Se lava posteriormente con metanol y se se ca la torta de filtración a 80°C en vacío. De este modo se obtienen 1.078,6 g de punto de fusión 219°C, correspondien--  
15 tes a un rendimiento de 99,5% de la teoría.

#### EJEMPLO 2

2-(2-furilmetil)-amino-4-cloro-5-sulfamil-benzoato de --  
1,3-dimetil-4-3-(1-orto-metoxifenil)-piperazinil-4--pro-  
pilamino7-uracilo ((= sal))

20 331,7 g (1 mol) de Furosemid son disueltos con calentamiento junto con 44 g (1,1 moles) de sosa cáustica en 3 litros de agua. A esta solución se añade con constante agitación, una solución de 387,5 g (1 mol) de Urapidil en 550 ml de ácido clorhídrico 2 N y 2.150 ml de agua. La  
25 sal cristaliza ya durante el mezclado de las soluciones. Se enfría la mezcla de sales a 0°C, se filtra con succión la papilla cristalina y la torta de filtración se lava va-

rias veces con agua enfriada con hielo, hasta que el producto filtrado esté libre de cloruros. El producto es lavado a 80°C en vacío. De este modo se obtienen 699,8 g de sal de punto de fusión 219°C, correspondientes a un rendimiento de 97,3% de la teoría.

EJEMPLO 3

Tabletas con 50 mg de sal

Preparación de una carga de 100.000 tabletas, cada una con 50 mg de sal.

10	1. Sal	5,0 kg
	2. Fécula de maíz	8,2 kg
	3. Lactosa	4,8 kg
	4. Acido silícico altamente disperso	0,3 kg
	5. Laurilsulfato de sodio	0,4 kg
15	6. Gelatina	0,5 kg
	7. Glicerina	0,1 kg
	8. Talco	0,5 kg
	9. Estearato de magnesio	0,2 kg
		-----
		20,0 kg

20 Se mezclan los componentes 1 y 3, y se muelen finamente, Esta mezcla es mezclada con los componentes 4, 5 y con 7 kg del componente 2. Esta mezcla en polvo es humedecida con una solución de los componentes 6 y 7 en 7 litros de agua y es hecha pasar a través de un tamiz con una anchura de ma

25 llas de 1,25 mm. Después del secado, el granulado es bien mezclado con el resto del componente 2, y con los componentes 8 y 9, y se comprime para formar tabletas cada una con 200 mg.

EJEMPLO 4

Grageas con 25 mg de sal

Preparación de una carga de 400.000 tabletas barnizadas.

	1. Sal	10,0 kg
5	2. Lactosa	32,0 kg
	3. Fécula de patata	8,0 kg
	4. Polivinilpirrolidona	2,8 kg
	5. Polietilenglicol 4000	2,0 kg
	6. Talco	1,6 kg
10	7. Estearato de Magnesio	0,8 kg
	8. Primojel (carboximetilcelulosa)	2,8 kg
		-----
		60,0 kg

El componente 1 es mezclado con los componentes 2 y 3, y se tamiza. Los componentes 4 y 5 son disueltos en 6 litros de alcohol y 4 litros de agua. La mezcla en polvo es humedecida con esta solución y es hecha pasar a través de un tamiz con una anchura de mallas de 1,25 mm. Después del secado, el granulado es mezclado con los componentes - 6, 7 y 8, y comprimido para formar núcleos de tabletas, cada uno con 150 mg. Estos núcleos son revestidos en un recipiente grageador con la siguiente suspensión:

	1. Metilcelulosa	1,8 kg
	2. Goma laca	0,3 kg
	3. Polivinilpirrolidona	0,3 kg
25	4. Polietilenglicol 4000	0,01 kg
	5. Dióxido de titanio	0,29 kg
	6. Rojo amaranto	0,3 kg
	7. Isopropanol	10 litros
	8. Cloruro de metileno	10 litros

30

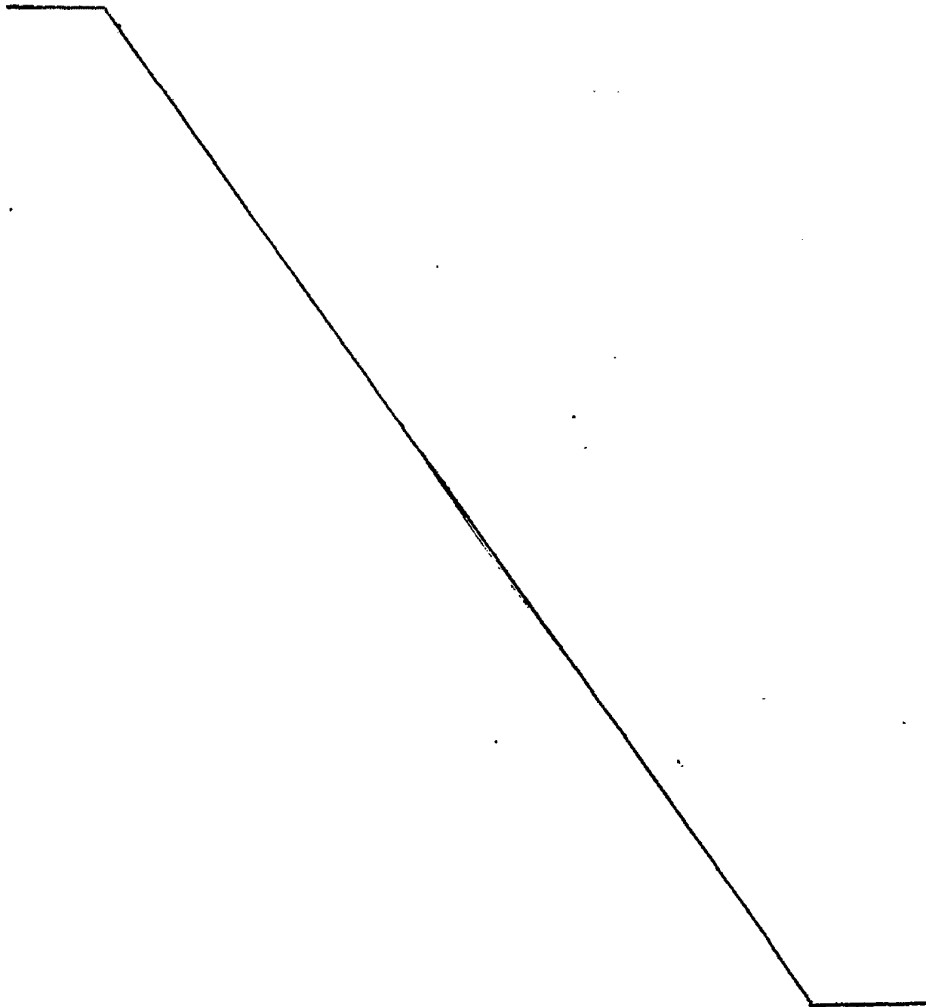
EJEMPLO 5

Cápsulas con 30 mg de sal

Preparación de una carga de 100.000 cápsulas.

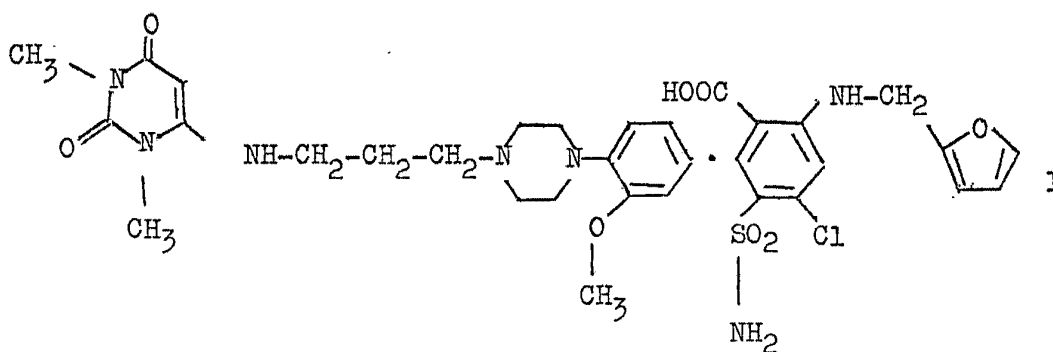
	1. Sal	3,0 kg
	2. Lactosa	4,2 kg
	3. Primojel (carboximetilcelulosa)	1,5 kg
5	4. Coloidón	0,3 kg

Los componentes 1, 2 y 3 son mezclados cuidadosa  
mente y molidos finamente. El componente 4 es disuelto en  
3 litros de agua. La mezcla en polvo es humedecida con esta  
solución y hecha pasar a través de un tamiz con 1,25 mm de  
10 anchura de mallas. Después del secado se envasan en cada -  
caso 90 mg de granulado en sendas cápsulas de tamaño 4.

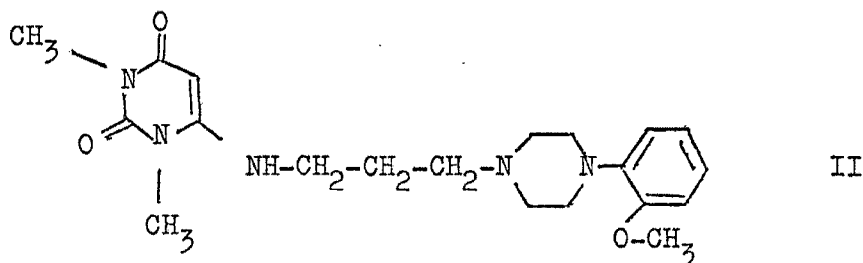


- REIVINDICACIONES -

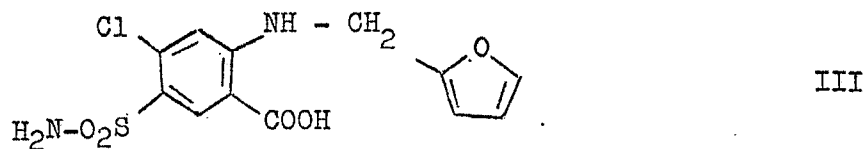
1.- Procedimiento para la preparación de una nueva sal de piperaziniluracilo de la fórmula I



5 caracterizado porque, se hace reaccionar el uracilo de la fórmula II



con el ácido de la fórmula III



VA SAL DE PIPERAZINILURACILO".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 FEB. 1977

CARLOS FERNANDEZ CAYELAN  
FP

