

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11

21

22

NUMERO	484060
FECHA DE PRESENTACION	11 SET. 1979

A1

(RAN 4021/15)

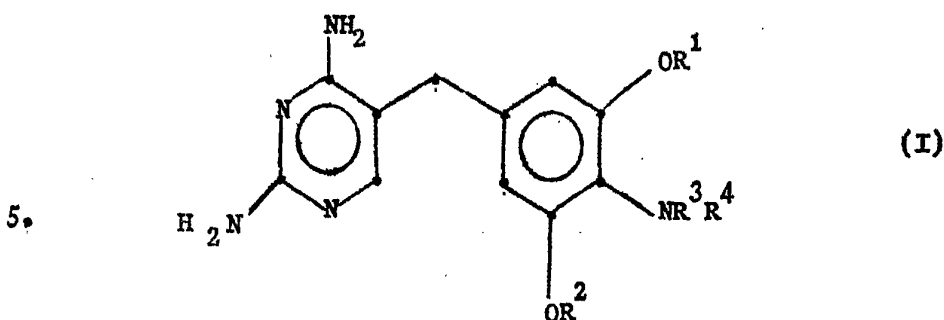
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
9547/78	12 Septiembre 1.978	Suiza
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07B 239/48; A61K 31/505	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION CON ACTIVIDAD DIURETICA"		
71 SOLICITANTE (S)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BASILEA (Suiza)		
72 INVENTOR (ES)		
Adam Daum - Michel Fernex - Alexander Eduard Wick -		
73 TITULAR (ES)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a agentes diuréticos.

- El grupo de sulfonamidas oralmente activas del tipo tiazida (derivados de benzotiadiazina) tal como hidroclorotiazida e hidroflumetiazida y análogos de tiazida tal como quinetazona, clortalidona y mefrusida pertenece a los diuréticos que se utilizan con mayor frecuencia en la actualidad. Sin embargo estos diuréticos no están exentos de efectos secundarios indeseables que se atribuyen a una excreción de potasio aumentada en el paciente y que pueden manifestarse, por ejemplo, como anorexia, enfermedad, debilidad o fatiga. Esta pérdida de potasio es particularmente pronunciada al inicio de la terapia, principalmente cuando la diuresis es fuerte y está asociada a una estricta dieta. Como norma se receta al paciente una sal potásica, particularmente cloruro potásico para compensar la pérdida de potasio. Por otra parte se conocen ya los diuréticos que retienen potasio los cuales actúan como antagonistas de aldosterona (espironolactona) o antagonistas de pseudo-aldosterona (triamtereno), dando lugar a estos diuréticos a la retención de potasio. La espironolactona y triamtereno se administran, fundamentalmente, en combinación con tiazidas u otros diuréticos (F. H. Meyers y Col., Lehrbuch der Pharmakologie, Springer-Verlag, 1975, --. 178-189 y 768).
- Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, de conformidad con el presente invento, que ciertos derivados de p-aminobencilpirimidina poseen también una pronunciada actividad retentora de potasio. Estos derivados de p-aminobencilpirimidina son compuestos de la fórmula general



en donde

- 10.
- $R^1$  y  $R^2$  representan, cada uno, un grupo de  $C_{1-6}$ -alquilo o  $C_{2-6}$ -alquenilo y
- $R^3$  y  $R^4$  representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de  $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{2-6}$ -alquenilo o  $C_{1-6}$ -acilo o
- 15.
- $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente insaturado, y sus sales fisiológicamente compatibles.

20.

Con respecto a los derivados de p-aminobencilpirimidina antes citados hasta ahora solo se ha conocido que poseen actividad antibacteriana y que potencian la actividad de las sulfonamidas bacteriamente activas (véase, por ejemplo, German Offenlegungsschrift № 2.443.682). Se ha demostrado que los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente compatibles

25.

tienen ventajas frente a los diuréticos retentores de potasio ya conocidos y, por consiguiente, pueden utilizarse como agentes retentores de potasio en combinación con diuréticos que dan lugar a un excreción de potasio aumentada.

30.

El presente invento se basa en la hallazgo precedente y se refiere, por consiguiente, a agentes

(preparados farmacéuticos) que tienen actividad diurética y que contienen un diurético nivelador de potasio y un compuesto retentor de potasio, siendo dicho compuesto retentor de potasio un compuesto de la fórmula I anterior o una sal respectiva compatible fisiológicamente.

5. El invento se refiere también al empleo de los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente compatibles para reducir la excreción de potasio, especialmente en combinación con diuréticos niveladores de potasio.

10.

Ejemplos de grupos de  $C_{1-6}$ -alquilo son metilo, etilo, propilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario y hexilo, y ejemplos de grupos de  $C_{2-6}$ -alqueno son vinilo y alilo. Los grupos de  $C_{1-6}$ -acilo se derivan, de preferencia, de ácidos carboxílicos alifáticos tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y ácido etoxiacético. Cuando  $-NR^3R^4$  representa un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente insaturado este heterociclo puede ser, por ejemplo, pirrolo, pirrolino, pirrolidino, piperidino o acepino.

15.

20.

Los sub-grupos preferidos de compuestos de la fórmula I son aquellos en donde  $R^1$  y  $R^2$  representan, cada uno un grupo de  $C_{1-3}$ -alquilo y  $R^3$  y  $R^4$  representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo de  $C_{1-3}$ -alquilo o  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros y aquellos en donde  $R^1$  y  $R^2$  representan cada uno un grupo de metilo y  $R^3$  y  $R^4$  representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo, etilo o formilo o  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan pirrolidino. un compuesto especial-

25.

30.

mente preferido de la fórmula I es la 2,4-diamino-5-(4-amino-3,5-dimetoxibencil)-pirimidina.

- En calidad de sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de la fórmula I entran en consideración todas las sales que son habituales y familiares a los expertos en el arte y que se forman con ácidos orgánicos o inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido levulínico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido adípico, ácido láctico, ácido alfa-cetoglutarico, ácido málico, ácido malónico, ácido glicérico, ácido mevalónico, ácido glucurónico, ácido neuramínico, ácido glutárico, ácido glucárico, ácido aspático, ácido glucónico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido lactobiónico, ácido glucoheptónico, ácido glutámico, ácido nicotínico, ácido pantoténico, ácido fólico, ácido adenílico, ácido geranílico, ácido citidílico y ácido inósico.
- En los preparados farmacéuticos proporcionados por el presente invento los derivados de p-aminobencilpirimidina antes citados pueden combinarse con cualquier diurético que proporcione la nivelación de potasio. Estos diuréticos son, principalmente, diuréticos de fuerte acción del tipo de tiazida y sus análogos tal como hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, triclormetiazida, tiabuzida, politiazida, ciclopentiazida y quinetazona, pero entran también en consideración diuréticos con los efectos secundarios antes citados que no pertenecen al tipo de tiazida tal como, por ejemplo, ácido etacrínico.

Los preparados farmacéuticos proporcionados

- por el presente invento contienen, además de los ingredientes activos que pueden liberarse directamente o con retardo, los materiales de vehículo inertes, orgánicos o inorgánicos usuales aptos para administración oral o parenteral, especialmente los materiales de vehículo usuales para pastillas, grageas, cápsulas o soluciones de inyección, así como, si se desea, coadyuvantes tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulgentes, agentes mejoradores del sabor, sales para variar la presión osmótica o sustancias tampón. Los presentes preparados farmacéuticos pueden prepararse en forma familiar a los expertos en el arte mezclando los ingredientes activos con materiales de vehículo orgánicos o inorgánicos inertes apropiados y dando a la mezcla forma galénica conveniente para administración oral o parenteral.
- Con los derivados de p-aminobencilpirimidina puede obtenerse una retención de potasio máxima muy elevada, en algunos casos de hasta el 90%, lo que permite una dosis diaria relativamente pequeña. Esta dosis diaria se encuentra, convenientemente, entre 1 mg y 20 mg de preferencia entre 5 y 10 mg. Sin embargo, su dosificación en los presentes preparados farmacéuticos viene determinada, principalmente, por la cantidad de la pérdida de potasio efectuada por el componente de acción diurética.
- Por unidad de administración la dosis puede ascender, asimismo, a 1-20 mg. En el caso de cada tratamiento diurético la dosis del preparado se ajusta a la velocidad de pérdida de peso y a las concentraciones de electrolito en el suero del paciente y se supervisa y determina por el facultativo. La dosis óptima depende del nivel de potasio en el suero.

El ejemplo que sigue ilustra el presente invento.

EJEMPLO

Se prepararon pastillas conteniendo los

5. ingredientes siguientes:

1.	2, 4-diamino-5-(4-amino-3, 5-dimetoxi- -bencil)-pirimidina	10, 0 mg
2.	Hidroclorotiazida	50, 0 mg
3.	D-manitol	43, 0 mg
10.	4. Almidón de maíz	50, 0 mg
	5. Polivinilpirrolidona	5, 0 mg
	6. Talco	1, 5 mg
	7. Estearato de magnesio	0, 5 mg

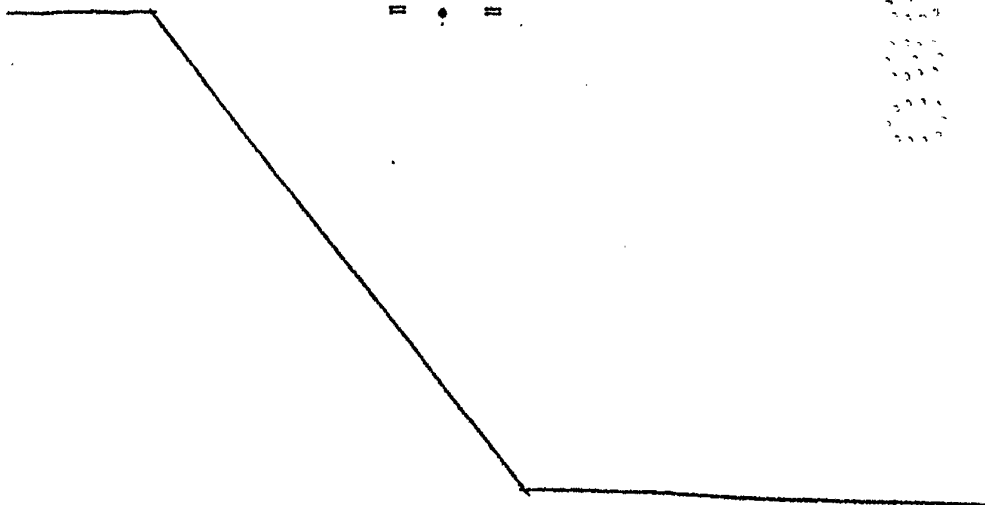
15. 

---

160, 0 mg

Los ingredientes 1-3 y 80% del ingrediente 4 se tamizaron y mezclaron y luego se trataron y granularon con una cantidad suficiente de alcohol rectificado y agua, así como con el ingrediente 5. Se secó el granulado y 20. se tamizó y, después de mezclarse con los ingredientes restantes, se comprimió para formar pastillas con un peso de 160, 0 mg y con un hendido de rotura.

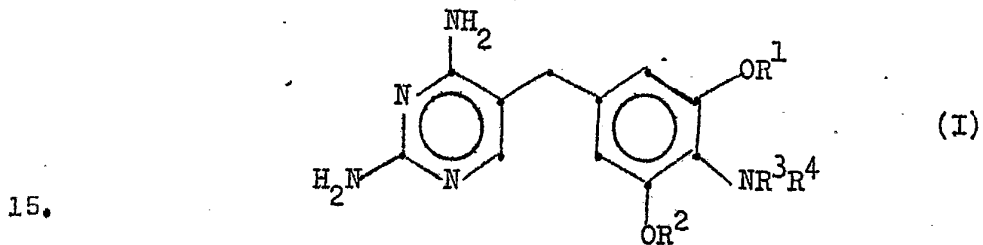
= \* =



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Un procedimiento para preparar una composición de derivados de p-aminobencilpirimidina con actividad diurética, caracterizado porque en su realización comprende una primera etapa en la que se forma una composición sólida preliminar homogeneizando y micronizando conjuntamente 10. 10 partes en peso aproximadamente de un derivado de p-aminobencilpirimidina de la fórmula general



en donde

20.  $R^1$  y  $R^2$  representan, cada uno, un grupo de  $C_{1-6}$ -alquilo o  $C_{2-6}$ -alquenilo y
- $R^3$  y  $R^4$  representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo de  $C_{1-6}$ -alquilo,  $C_{2-6}$ -alquenilo o  $C_{1-6}$ -acilo o
25.  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente insaturado, o una sal cuya fisiológicamente compatible, como componente activo retentor de potasio en el suero fisiológico, con 50 partes en peso aproximadamente de un diurético nivelador de potasio en dicho suero, preferentemente constituido por hidro-

- clorotiazida, diluidos en aproximadamente el 80% del peso total del material vehicular inerte presente en el producto final; una segunda etapa, en la que la composición sólida antes obtenida se trata, para su granulación, con un disolvente orgánico volátil acuoso soluble, que, a su vez, contiene un agente ligante compatible, sometiendo a continuación el material granulado a un proceso de secado para eliminar el disolvente y a una clasificación por tamizado; y, en una tercera etapa, se trata el granulado con el resto de los acondicionadores usuales y con el porcentaje restante hasta 100% del material vehicular que no participó en la primera etapa del proceso; y finalmente, se divide el producto en unidades de dosificación que contienen 1 a 20 mg de la materia activa de fórmula I, configurando preferentemente dichas unidades de dosificación en formas aglomeradas por compresión.
- 5.
- 10.
- 15.

2. Un procedimiento para preparar una composición de derivados de p-aminobencilpirimidina con actividad diurética.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 9 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 11 SET. 1979

P. a.

JAIMÉ ISERN  
p. p.

Firmado: JESUS PICAZO