

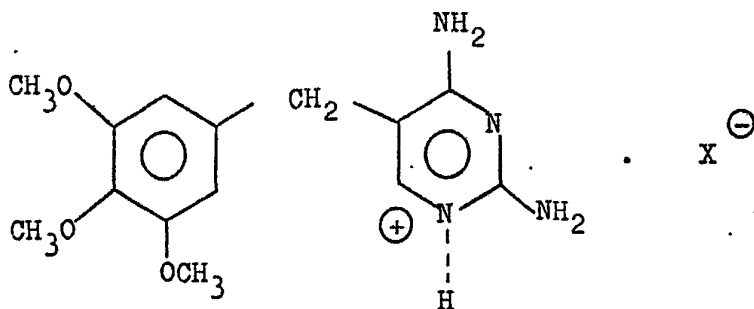
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de DOCTOR ANDREU S.A. entidad española, domiciliada en Barcelona, Moragas, 15, por "Procedimiento para la obtención de sales hidrosolubles de la trimetoprima". Inventores: Dr. Angel Lázaro Porta, D. Eduardo Mañé Sesé y D. Manuel Roig Carreras. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevo grupo de compuestos, sales hidrosolubles de la trimetoprima [5-(3,4,5-trimetoxibencil)-2,4-diaminopirimidina], que responde a la siguiente fórmula general: - - - - -



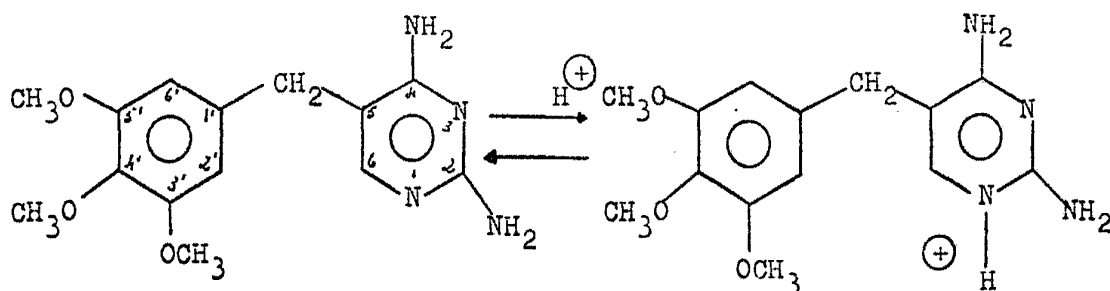
en donde X es un ácido carboxílico tal como glucónico, lactobiónico, pantoténico, etc., que contiene una o más funciones hidroxílicas (alcohólicas). - - - - -

5. Estas nuevas sales de trimetoprima son muy solubles, permitiendo la administración de la base activa, en un medio acuoso, por la vía inyectable, juntamente con sulfamidas también hidrosolubles. La solubilidad de dichas sales es superior al 30%. - - - - -

10. El compuesto 5-(3,4,5-trimetoxibencil)-2,4-diaminopirimidina, conocido genéricamente como "Trimetoprima" y de gran interés por su aplicación en Medicina como agente antimicrobiano potenciador de la acción de las sulfamidas, presenta una marcada insolubilidad incluso en los disolventes más polares. En agua, y a bajo pH, logra disolverse mejor la sustancia, aun sin alcanzar grandes solubilidades y, a cambio, hay que mantener la solución a un alto grado de acidez, lo que invalida su posible administración por vía inyectable. - - - - -

15.

20. La mayor solubilidad de la trimetoprima en agua y en medio ácido, se explica con facilidad habida cuenta de la constitución química del producto: base orgánica débil ($pK_{a_1} = 7,30$) susceptible de protonación: - - - - -



- Así, pues, por reacción química entre la trimetoprima (base) y cualquier compuesto protón-donador se generará una sal de solubilidad variable según el anión. Acidos fuertes tales como clorhídrico, sulfúrico y metansulfónico, y menos fuertes o débiles como fosfórico y acético, producen combinaciones salinas con la trimetoprima poco solubles en agua; en cambio, los ácidos orgánicos débiles -
5. conteniendo funciones alcohólicas han demostrado ser excelentes disolventes de la trimetoprima por reacción mol a mol. -----
- 10.

- El procedimiento general de obtención de sales hidrosolubles de trimetoprima con ácidos orgánicos hidroxilados, se basa en hacer reaccionar una disolución del ácido en agua, con la cantidad equimolar de trimetoprima tanto en frío como en caliente; la solución resultante se filtra para eliminar alguna impureza insoluble residual, pudiéndose emplear directamente para preparaciones farmacéuticas,
15. o bien ser concentrada previamente al vacío, o bien liofilizada o atomizada para su conservación en forma de polvo.-
- 20.

Para facilitar la comprensión de cuanto antecede, a continuación se describen algunos ejemplos del procedimiento según la invención. Por razón de su naturaleza puramente ilustrativa, dichos ejemplos deben ser considerados sin ningún efecto limitativo en cuanto al alcance de la protección que se solicita y podrán por lo tanto, introducirse aquellas variantes de detalle que la experiencia aconseje, sin que ello menoscabe la esencialidad del contenido de la invención. - - - - -

5.

10.

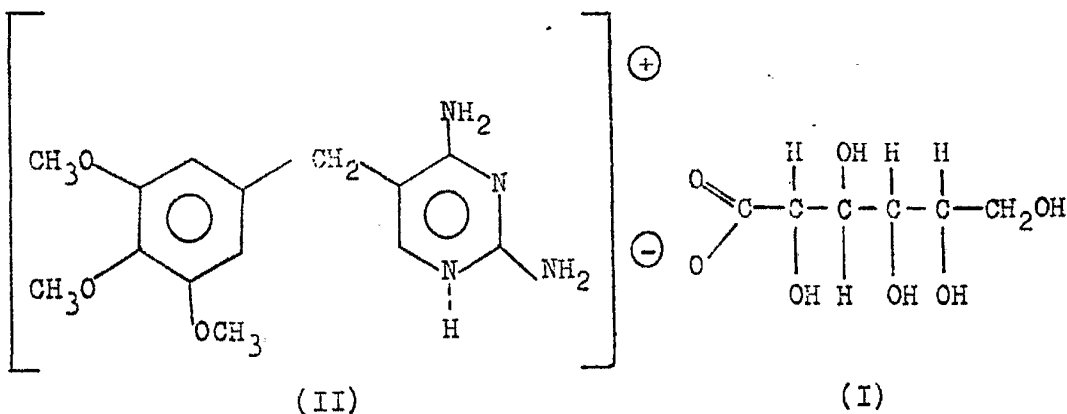
EJEMPLO 1

Preparación de gluconato de trimetoprima en solución acuosa.

15.

20.

A una disolución de ácido glucónico (I) de título acidimétrico conocido (incluyendo las γ y δ -lactonas) se añade bajo agitación y calentado a 50-60°C, la cantidad equimolar de trimetoprima (II); se mantiene la mezcla 1 hora bajo agitación, dejando que se enfríe por sí sola, a continuación se filtra y se concentra al vacío a 20 mmHg hasta la proporción debida. Puede alcanzarse fácilmente el 50% en sal de fórmula $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot C_6H_{12}O_7$, cuya fórmula desarrollada sería: - - - - -



5. La cromatografía en capa fina de la disolución, realizada sobre Silicagel GF 254 Merck y desarrollada con n-butanol/acético glacial/agua destilada (2:1:1) muestra a $R_f = 0,33$ una mancha blanca sobre fondo grisáceo al revelar con permanganato en medio alcalino, que corresponde a ácido glucónico libre de lactonas; asimismo a $R_f = 0,74$,
10. aparece una mancha marrón claro, correspondiente a trimetoprima. Las valoraciones de base (con ácido perclórico en medio acético) y ácido (con sosa en medio acuoso), son las correspondientes a la fórmula propuesta. La densidad de la disolución es de $1,18 \text{ g/cm}^3$; $\text{pH} = 5,5$. - - - - -

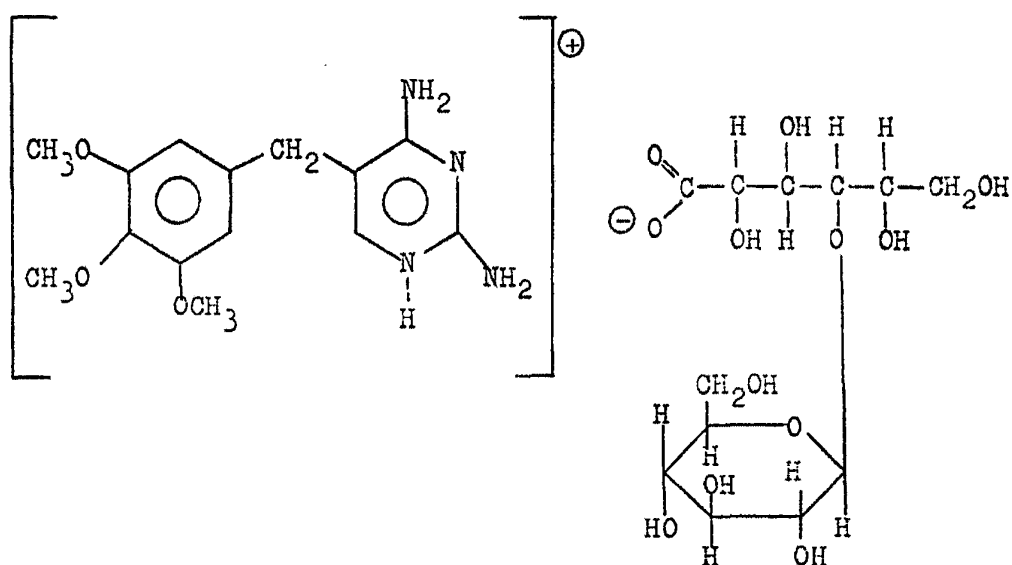
15.

EJEMPLO 2

Preparación de lactobionato de trimetoprima en solución acuosa.

25g de ácido lactobiónico y 20,2 g de trimetoprima, se mezclan con 56 g de agua destilada. El conjunto,

se agita magnéticamente a 50-60°C hasta disolución total; resulta una solución prácticamente al 50% de lactobionato de trimetoprima, de fórmula $C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot C_{12}H_{22}O_{12}$, cuya fórmula desarrollada sería: - - - - -



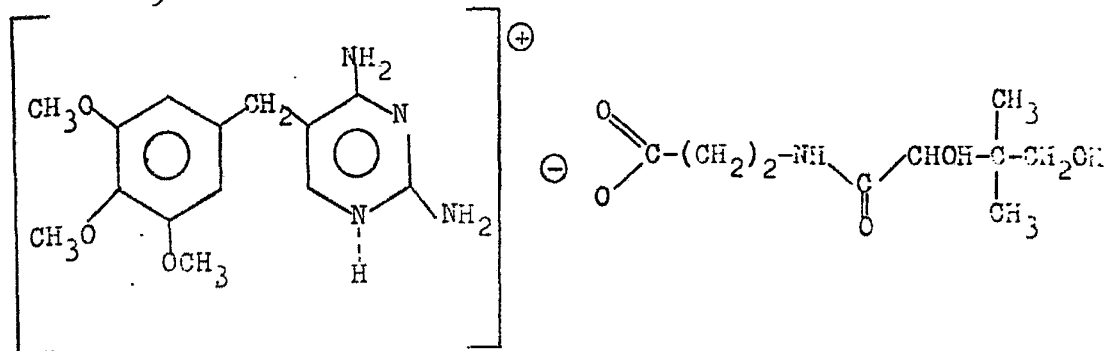
10. Con el sistema cromatográfico del ejemplo anterior y utilizando el mismo revelador, se detecta a $R_f = 0,18$ del ácido lactobiónico y a $R_f = 0,74$ la trimetoprima. Las valoraciones de ácido y base corresponden a la fórmula propuesta; la densidad de la disolución = $1,22 \text{ g/cm}^3$; pH =
15. 5,4. - - - - -

EJEMPLO 3

Preparación del pantotenato de trimetoprima.

Se rellena una columna cromatográfica de 40 cm de

- altura y 3 cm de diámetro interno, con resina catión cambiadora del tipo fuertemente ácido (Ionenaustaucher I Merck o Amberlite IR-120 de R. Maas), se lava la resina con agua destilada y se regenera con 130 ml de ácido clorhídrico concentrado ($d = 1,18$) a goteo lento (≈ 1 gota/sg). Luego se lava con agua al mismo caudal y finalmente a caudal más rápido hasta neutralidad y ausencia total de cloruros. Seguidamente, se pasa por la columna recién regenerada una disolución de 43 g de pantotenato cálcico (o sódico) en 287 g de agua destilada, empezando a recoger los eluatos así que se observa una sensible disminución del pH; se va lavando con agua destilada y recogiendo en un vaso externamente enfriado con hielo a fin de evitar la hidrólisis del ácido pantoténico liberado en la columna. Así que el pH retorna a la neutralidad, se para el paso de agua y se homogeniza por agitación todo el eluato. La solución de ácido pantoténico obtenida, se adiciona de trimetoprima bajo agitación hasta que no se disuelva más base y, luego, se filtra y se concentra la vacío a 5 mmHg hasta aproximadamente 1/4 del volumen inicial. Se obtiene así una disolución concentrada al 30% de pantotenato de trimetoprima ($C_{14}H_{18}N_4O_3 \cdot C_9H_{17}NO_5$), cuya fórmula desarrollada sería: - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.



La cromatografía en capa fina, desarrollada con benceno/metanol/acético glacial/acetona (14:4:1:1) y revelada con solución de verde de bromocresol, presenta a -
Rf = 0,35 una mancha azul-violácea de trimetoprima y a -
5. Rf = 0,42, una mancha amarilla de ácido pantoténico. La densidad de la disolución = 1,073 y el pH = 5,7. - - - -

Por liofilización de la solución acuosa se obtiene un producto blanco en forma de polvo, cuyo análisis corresponde a la formación de la sal anteriormente descrita.

10. P. molecular: 509,56. - - - - -

El producto descompone al fundir a partir de 75°C.

Determinada su composición corresponde a: 43,02% de ácido pantoténico y 56,97% de trimetoprima. - - - - -

15. Desarrollando por cromatografía en capa fina, sobre gel de sílice Merck 254, 10 µl una solución acuosa al 2% y empleando como eluyente la mezcla de acetona, ácido acético, metanol y benceno (5:5:20:70). Debe dar una mancha visible a la luz ultravioleta a Rf = 0,4 (trimetoprima) y cuando se revela con verde de bromocresol de manchas, una
20. azul, trimetoprima, y otra amarilla a Rf = 0,1, debida al ácido pantoténico. - - - - -

Solubilidad: perfectamente soluble al 30% en H₂O.
Solución clara y transparente. - - - - -

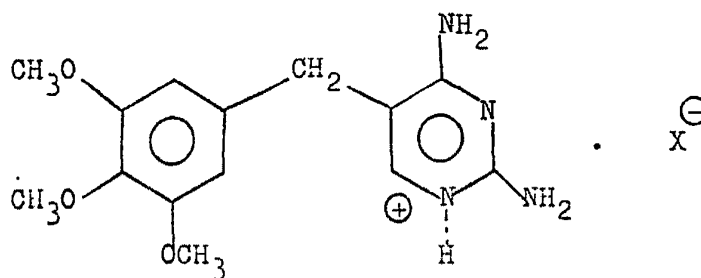
Habiendo descrito convenientemente unos ejemplos de realización de la invención, debe hacerse constar que los mismos tienen carácter ilustrativo y no limitativo y que se podrán introducir cuantas variantes de detalle la experiencia y la práctica puedan aconsejar, siempre que con ello no se desvirtúe la esencialidad de la presente invención, que es la que se resume y concreta en la siguiente. - - - - -

N O T A

10. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la obtención de sales hidrosolubles de la trimetoprima [5-(3,4,5-trimetoxibencil)-2,4-diaminopirimidina], que responden a la fórmula general: - - - - -



en donde X es un ácido carboxílico tal como glucónico, lactobiónico, pantoténico, etc., que contiene una o más funciones hidroxílicas (alcohólicas), caracterizado porque se hace reaccionar la trimetoprima en medio acuoso con un ácido orgánico polihidroxiado. - - - - -

5.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido orgánico polihidroxiado es el ácido glucónico, el ácido lactobiónico o el ácido pantoténico. - - - - -

10.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la reacción tiene lugar entre cantidades equimolares, filtrándose a continuación la solución resultante para eliminar alguna impureza insoluble residual. - - - - -

15.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la solución filtrada es concentrada al vacío. - - - - -

20.

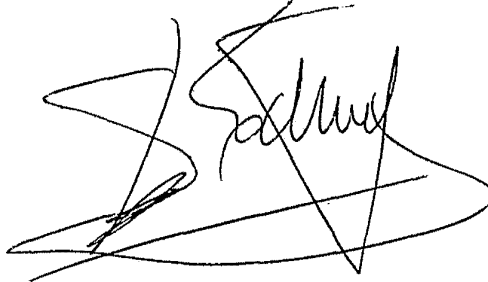
5.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la solución filtrada es liofilizada o atomizada para su conservación en forma de polvo. - - -

6.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SALES HIDROSOLUBLES DE LA TRIMETOPRIMA". - - - - -

Todo ello tal como se describe y reivindica en

la presente memoria que consta de once hojas, foliadas
y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, - 2 FEB. 1977
P. A. M. CURELL SUÑOL

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Curell Suñol', written over a large, loopy scribble.