

28 MAYO 1976

432416
Int. Cl.²: C07D 519/04 / A61K 31/33

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE α -CETO-
GLUTARATO DE VINCAMINA"

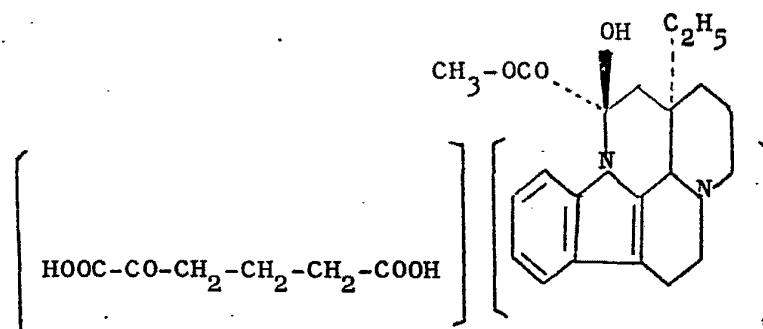
Con prioridad de la solicitud de patente
francesa nº 74/30299, de fecha 6 de Sep -
tiembre de 1974.

Solicitante: La Entidad española: ESPECIALIDADES
LATINAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, S.A.
(ELMU, S.A.), domiciliada en Madrid,
C/Emilio Vargas, nº 2.-

Inventores: D. Fernando Montoro Jiménez
D. José Calatayud Arinero
D. Antonio Vila-Coro Barrachina

La presente invención tiene por objeto la síntesis de α -cetoglutarato de vincamina.

El α -cetoglutarato de vincamina es un nuevo compuesto, que es utilizable como medicamento y responde a la fórmula:



El fármaco, a que se refiere la presente invención, se prepara por reacción del ácido α -cetoglutárico y la vincamina, o una de sus sales conocidas, en diversos solventes.

Para la síntesis de este nuevo compuesto se emplea un ligero exceso molar de ácido α -cetoglutárico, para así precipitar en una mayor cuantía la vincamina.

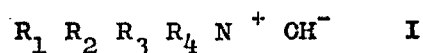
15.- Pueden emplearse, para precipitar esta nueva sal del medio de reacción, una de las operaciones siguientes:

- Evaporación del solvente.
- Enfriar la mezcla de reacción.

-Añadir a la mezcla de reacción un solvente, tal como éter etílico, benceno, tolueno, éter de petróleo, etc., que sea miscible con el solvente empleado como medio de reacción.

5.- De otra parte la vincamina que se utiliza para realizar la nueva sal, según la presente invención, puede ser preparada a partir de la 16-epivincamina, por el procedimiento que describimos a continuación:

Se disuelve la 16-epivincamina en un solvente y se le añade un producto de fórmula:



en la cual, los radicales $R_1 R_2 R_3 R_4$ son idénticos o diferentes y representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical arilo o un radical aralquilo, en el cual la parte alquílica presenta de 1 a 3 átomos de carbono. Se deja reposar la mezcla de reacción y se extrae la vincamina de dicha mezcla.

La cantidad de compuesto de fórmula I que se añade a la disolución de 16-epivincamina, puede oscilar entre 0,1 y 0,5 moles por cada mol de 16-epivincamina.

El solvente en el cual se desarrolla la reacción es un alcohol, tal como metanol, propanol, isopropanol, etc., acetonitrilo, dimetilformamida, acetato de metilo o acetato de etilo. Se deja reposar la mezcla de reacción de la 16-epivincamina y producto de fórmula I, a una temperatura comprendida entre la tem -

../...

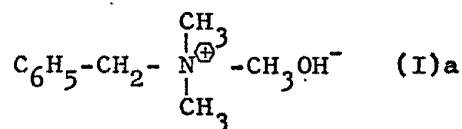
peratura ambiente 19º C y 40º C durante un tiempo variable, que puede estar comprendido entre 30 minutos y 10 horas.

Una vez que se ha dejado reposar la mezcla, se
5.- puede extraer la vincamina formada, por el siguiente método:

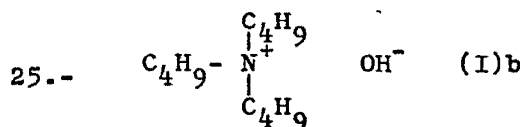
Se vuelca sobre agua la mezcla de reacción, se extrae con cloroformo y se efectúa una cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una
10.- mezcla de éter - acetato de etilo 1 : 1 en volumen y conteniendo cantidades crecientes de metanol. Se obtiene así la vincamina, con un rendimiento comprendido entre 10 - 50%. La vincamina así obtenida contiene muy pequeñas cantidades de apovincamina.

15.- El rendimiento del procedimiento descrito, depende de la temperatura de la reacción y del tiempo de reposo de la mezcla de reacción.

Los productos de fórmula I más convenientes para la transformación de 16-epivincamina en vincamina, según el procedimiento de la presente invención, son particularmente, el hidróxido de benciltrimetilamonio de fórmula:



y el hidróxido de tetrabutilamonio de fórmula:



La invención será descrita en los ejemplos que siguen, sin que los mismos deban ser considerados como una limitación del objeto de la invención.

EJEMPLO I

5.- Se disuelven 177 mg (0,5 mmoles) de 16-epivincamina en 100 cc de metanol y se agregan 84 mg (0,2 mmoles) de una solución al 40% en metanol, de hidróxido de benciltrimetilamonio, de fórmula (I)a.

Se deje reposar la disolución así obtenida durante 10.- 1 hora, a una temperatura de 30-40^o C y después durante 4 horas a temperatura ambiente (20^o C). Se añade la mezcla de reacción a 30 cc de agua, se extrae con tres porciones de 10 cc de cloroformo y el extracto orgánico se lava con agua. A la disolución clorofórmica se le 15.- realiza una cromatografía, utilizando como soporte gel de sílice de 35 a 70 mallas (norma ASTM), utilizando como eluyente una mezcla de éter - acetato de etilo 1 : 1 en volumen, conteniendo cantidades crecientes de metanol. Se obtienen así 5 mg de apovincamina, 81 mg 20.- de vincamina (45,5% de rendimiento) y 73 mg de 16-epivincamina.

EJEMPLO II

Se efectúan las mismas operaciones que en el ejemplo I, excepto que se deja reposar la mezcla de reacción 25.- durante 10 horas, a temperatura ambiente, obteniéndose 38,7 mg de vincamina (22% de rendimiento).

EJEMPLO III

Se efectúan las mismas operaciones que en el ejemplo 1, excepto que se deja reposar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente, obteniéndose 18 mg
5.- de vincamina (rendimiento 10,1%).

EJEMPLO IV

Se efectúan las mismas operaciones que en el ejemplo 1, salvo que son utilizados 21 mg (0,05 mmoles) del producto de fórmula (I)a y se obtienen 20 mg de vincamina
10.- (rendimiento 11,2%).

EJEMPLO V

Se disuelven 177 mg (0,5 mmoles) de 16-epivincamina en 20 cc de metanol y se agregan 130 mg (0,2 mmoles) de una disolución acuosa al 40% de hidróxido de tetrabutylamonio de fórmula (I)b. Se deja reposar la mezcla
15.- durante 5 horas a 25° C, efectuándose después las mismas operaciones que en el ejemplo 1. Se obtienen así 64 mg de vincamina (rendimiento 36%).

EJEMPLO VI

20.- Se disuelven 12 gr (0,082 moles) de ácido α -cetoglutárico en 500 cc de metanol. Se calienta esta disolución a ebullición y se añaden, con fuerte agitación y en pequeñas porciones, 22,5 (0,0635 moles) de vincamina. Cuando se disuelve completamente, se concentra
25.- la disolución así obtenida en un evaporador rotativo, hasta un volumen de 200 cc. Por enfriamiento se obtienen 22 gr de α -cetoglutaratato de vincamina. Agregando

500 cc de éter etílico a las aguas madres, se obtiene una nueva cantidad de 9,6 gr de la sal. La cantidad total de α -cetoglutarato de vincamina obtenida es de 29,6 gr (rendimiento 93%).

5.- Punto de fusión: 214-215°C

ANALISIS ELEMENTAL

	C	H	N
ENCONTRADO	62,18	6,30	5,30
CALCULADO	62,37	6,40	5,60

ESPECTRO INFRARROJO

Como puede verse en la figura única, presenta en nujol.

10.- bandas a 3420, 2750 - 2300, 1760, 1720, 1640, 740 cm^{-1} .

Igualmente se ha efectuado el espectro infrarrojo en

nujol + trietilamina y presenta bandas a

1750, 1715, 1610 - 1600 cm^{-1} .

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

15.- Disolvente: metanol

max. 267 \pm 2 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 173$

220 \pm 2 nm $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 632$

EJEMPLO VII

Se disuelven 650 mg de clorhidrato de vincamina en

20.- 10 cc de H_2O . Con agitación, se agrega a la disolución

anteriormente formada, 248 mg (1,73 mmoles) de ácido

α -cetoglutárico y 145 mg de CO_3HNa en 3 cc de H_2O .

Después de reposo y enfriamiento se obtienen 453 mg

..//...

de α -cetogluturato de vincamina. Se concentra la disolución así obtenida en un evaporador rotativo, hasta un tercio del volumen inicial y, después de enfriar, se obtiene una cantidad adicional de 287 mg de α -cetoglu-
5.- tarato de vincamina. Se obtienen en total 740 mg de la sal (rendimiento 89%).

EJEMPLO VIII

Se disuelven 1,617 gr de vincamina (0,005 moles) en 15 cc de cloroformo y se añaden 0,8 gr (0,055 mo-
10.- les de ácido α -cetoglutárico, disueltos en 5 cc de metanol. Después se concentra en un evaporador rotativo, hasta un volumen de 5 cc, obteniéndose 1,75 gr de α -cetogluturato de vincamina. Por concentración de las aguas madres se obtienen 0,5 gr de α -cetoglutara-
15.- to de vincamina. En total la cantidad obtenida es de 2,25 gr (rendimiento 90%).

En los ejemplos 6 al 8 puede utilizarse vincamina obtenida por los procedimientos de los ejemplos 1 al 5.

El α -cetogluturato de vincamina es particularmen-
20.- te útil como medicamento vasodilatador y oxigenador cerebral, presentando netas ventajas con respecto a la vincamina y a las sales conocidas de este alcaloide.

En efecto, el α -cetogluturato de vincamina presenta una buena solubilidad en agua, su toxicidad es muy
25.- baja y disminuye la resistencia capilar cerebral en mayor cuantía que la vincamina. A nivel periférico ejerce una hipotensión de menos intensidad y duración

que la ejercida por la vincamina. Por otra parte, la duración de su acción vasodilatadora cerebral es más prolongada que la correspondiente a la vincamina.

Es particularmente interesante, el hecho de que
5.- el α -cetogluturato de vincamina presente una buena solubilidad en agua (8,3 gr/l), ya que tanto la vincamina y la mayor parte de sus sales conocidas son menos solubles en agua. La buena solubilidad del producto, de la presente invención, permite una mejor administración del medicamento en forma inyectable y una mayor biodisponibilidad en el organismo, con tolerancias locales mejoradas.
10.-

Por otra parte, el ácido α -cetoglutárico, componente de la nueva sal, atraviesa la barrera hematoencefálica, provocando una desintoxicación amoniacal a nivel del cerebro.
15.-

Los ensayos de toxicidad aguda han mostrado, para el producto objeto de la invención, una toxicidad muy baja. La DL_{50} es de 270 y 300 mg/kg en ratón y en rata
20.- respectivamente, por vía intraperitoneal y una DL_{50} superior a 1 gr/kg por vía oral. Esta baja toxicidad es particularmente interesante, teniendo en cuenta, que su actividad como vasodilatador es máxima a una dosis de 1 a 5 mg/kg, según ensayos de farmacología experimental.
25.-

Los ensayos de toxicidad crónica, a dosis de 10 mg/kg y día en ratas y durante tres meses, han mostrado solamente la existencia de hemorragias consideradas como normales y que son debidas a las mismas propieda-

des vasodilatadoras del producto, objeto de la presente invención. En los estudios teratológicos no se han observado malformaciones sobre la descendencia.

Los efectos, a nivel cerebral, del compuesto, objeto de la presente invención, han sido determinados por los métodos clásicos utilizados habitualmente.

Como la acción de la vincamina está ligada principalmente a la aparición de una disminución de las resistencias capilares y arteriales periféricas, se han utilizado estos parámetros, como término de comparación de las propiedades farmacológicas de la nueva sal, de la vincamina y otras de sus sales.

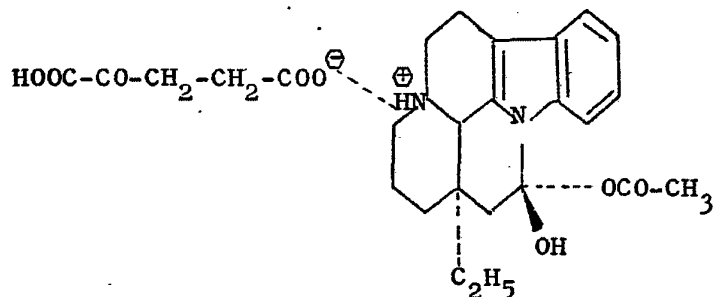
Para medir el efecto depresor, se ha administrado los productos de comparación por vía intravenosa, a conejos anestesiados con uretano, midiéndose la presión arterial mediante un manómetro de mercurio, conectado a la carótida común. Las dosis utilizadas para la vincamina y la sal, objeto del presente invento, son de 0,4-0,8-2,0 mg/kg, expresadas en vincamina base. Se han utilizado, igualmente, como referencia la acetilcolina, teofilina y papaverina. Como puede apreciarse en la tabla I, la sal, objeto de la presente invención, provoca un descenso de la presión arterial de muy breve duración, mucho menor que el correspondiente a la vincamina y otras sales conocidas.

Por los ensayos sobre circulación cerebral se ha comprobado, que la sal, objeto del presente invento, provoca una disminución de la resistencia vascular cerebral, que es máxima a dosis cinco veces menores que

las necesarias para obtener el mismo efecto, mediante la vincamina. Este efecto, como puede comprobarse en la tabla II, presenta una duración que, para la sal de la presente invención, es superior al doble que la de vincamina. Como método, se ha utilizado una adaptación del descrito en "Pharmacological experiments in intact preparations" (Ed. Livingstone, 1970), aislando el círculo sanguíneo cerebral de conejo, anestesiado con uretano por ligadura bilateral de las arterias carótidas externas y de las arterias vertebrales, entre las vértebras III y IV. El cerebro se perfunde por vía carotídea, mediante una bomba peristáltica, conectada a un transductor de presión para medir directamente la resistencia vascular. Los productos se administran por vía intravenosa en la vena yugular. Los resultados indican que la sal, objeto de la invención, posee un tropismo evidente hacia el S.N.C. Esta sal provoca, pues, una mejor oxigenación cerebral, debido a su mayor actividad y mayor duración de efecto. Puede utilizarse como medicamento para el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares, los estados de anoxia o de preanoxia cerebral, la esclerosis cerebral, la hemiplegia y la hemiparexia y los comas postraumáticos, empleando dosis, por vía oral o parenteral, de 100 mg por día, teniendo en cuenta su baja toxicidad. Bien entendido, que también pueden obtenerse efectos terapéuticos a dosis de 10 mg por día, o incluso menores. Las dosis indicadas se entienden a título de ejemplo y pueden, por lo tanto, ser modificadas de acuerdo con la gravedad de la enfermedad tratada.

REIVINDICACIONES

1a).- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE α -CETOGLUTARATO DE VINCAMINA, caracterizado porque responde a la fórmula siguiente:



2a).- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE α -CETOGLUTARATO DE VINCAMINA, según reivindicación anterior, caracterizado porque se mezcla en un solvente el ácido α -cetoglutárico y la vincamina, o una de sus sales, y en que se hace precipitar el α -cetoglutarato de vincamina de medio de reacción.

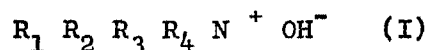
3a).- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se utiliza un ligero exceso molar de ácido α -cetoglutárico, para así arrastrar, en forma de sal, la mayor parte posible de vincamina.

4a).- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace precipitar la sal por una de las operaciones siguientes:

- Evaporando el solvente de la mezcla de reacción.
- Enfriando la mezcla de reacción.
- Añadiendo un solvente miscible con el medio de reacción, tal como el éter etílico, benceno, tolueno o éter de petróleo.

5a).- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la vincamina utilizada como producto de partida, es obtenida por el procedimiento siguiente:

5.- Se disuelve la 16-epivincamina en un solvente y se añade un producto de fórmula



en la cual los radicales $R_1 R_2 R_3 R_4$ son idénticos o diferentes y representan un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical arilo o un radical aralquilo, en el cual la parte alquílica presenta de 1 a 3 átomos de carbono. Se deja reposar la mezcla de reacción y se extrae la vincamina de dicha mezcla.

6a).- Procedimiento, según reivindicación 5a, caracterizado porque se añade de 0,1 a 0,5 moles del producto de fórmula (I) por cada mol de 16-epivincamina.

7a).- Procedimiento, según reivindicaciones 5 y 6, caracterizado porque los productos de fórmula (I) utilizados son el hidróxido de benciltrimetilamonio y el hidróxido de tetrabutilamonio.

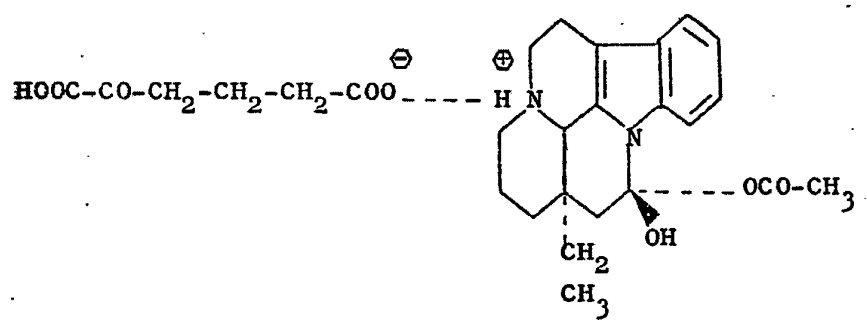
8a).- Procedimiento, según reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque el medio de reacción utilizado es escogido entre metanol, propanol, isopropanol, acetoni-trilo, dimetilformamida, acetato de metilo y acetato de etilo.

../...

9a).- Procedimiento, según reivindicaciones 5 y 6, caracterizado porque a la disolución de 16-epivincamina se agrega el producto de fórmula (I), manteniéndose a una temperatura comprendida entre 19° C y 40° C, durante un tiempo comprendido entre 30 minutos y 10 horas.

10a).- Procedimiento, según reivindicaciones comprendidas entre 5 y 9, caracterizado porque a la mezcla de reacción se le añade agua en exceso, se extrae con cloroformo y se efectúa una cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de éter-acetato de etilo, en las proporciones 1 : 1 en volumen, conteniendo cantidades crecientes de metanol.

11a).- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE α -CETOGLUTARATO DE VINCAMINA, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho compuesto es utilizable como vasodilatador y oxigenador cerebral, siendo el producto activo el α -cetoglutaratato de vincamina de fórmula:



12a).- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE α -CETOGLUTARATO DE VINCAMINA, según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara, tablas y dibujo.

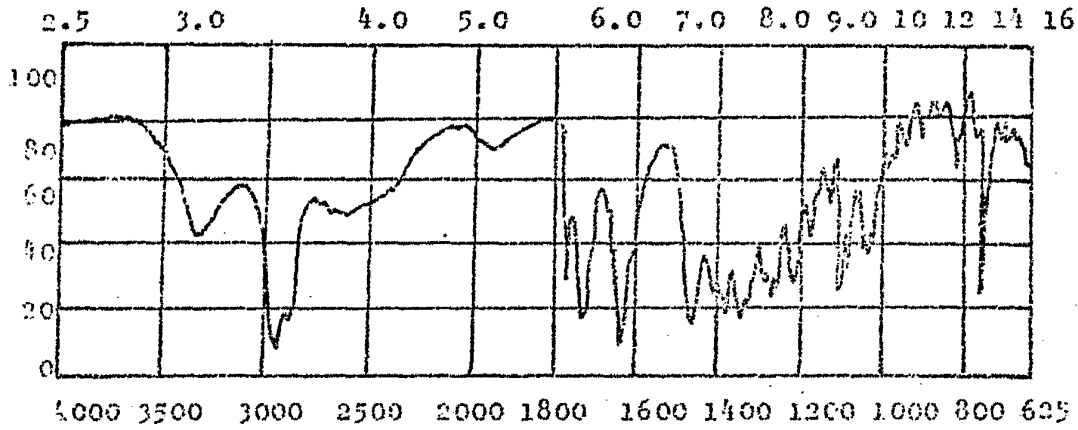
Madrid, 29 NOV. 1974
 Especialidades Lección de Farmacología Universitaria
 "ELIUS" S. A.

TABLA I

	Dosis ng/kg	Duración del efecto en minutos	Descenso de la presión en mm Hg
Vincamina	400	4,5	4
	800	5,2	6
	2000	8,1	10
α -cetoglutarato de vincamina	400	1,5	12
	800	1,5	16
	2000	1,5	18

TABLA II

	Dosis ng/kg	Duración del efecto en minutos	Descenso de la resistencia periférica mm Hg
Vincamina	400	10	1,5
	800	10	2
	2000	15	5
α -cetoglutarato de vincamina	400	25	4
	800	30	6
	2000	30	5



M A D R I D 29 NOV, 1974

Especialidades Latinas - Medicamentos Universales
"E.L.M.U.", S.A.

[Handwritten Signature]
Consejero-Delegado

ESCALA VARIABLE