

436594

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D/A61K

Sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL N-ACETIL-

ASPARTATO DE VINCAMINA"

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  
D. Keith Emmerson Shirley

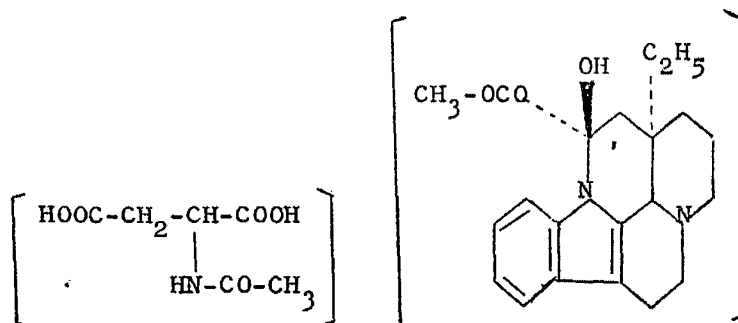
29 JUL. 1976

SECRETARIA

Es conocida la Vincamina como alcaloide de la Vinca minor y es utilizado esencialmente, como vasodilatador cerebral y vaso-regulador de la microcirculación cerebral. Este producto, dadas sus indicaciones, es muy interesante en terapéutica, pero su utilización es limitada, debido a que su acción es bastante pasajera.

En la presente invención se ha sintetizado el N-acetil-aspartato de vincamina, cuya acción es más duradera y, además, presenta la ventaja sobre la Vincamina, de aportar energía necesaria para el funcionamiento del cerebro y de localizarse en este órgano, aumentando así su poder oxigenador y vaso-regulador a nivel cerebral.

15.- El N-acetil-aspartato de vincamina responde a la fórmula estructural siguiente:



Esta nueva sal se caracteriza por mantener las propiedades de la Vincamina, tales como oxigenador cerebral y vaso-regulador de la microcirculación cerebral, su acción vasodilatadora a nivel cerebral

5.- se complementa con la presencia del ácido N-acetilaspártico, componente activo, por su importante participación en el metabolismo cerebral, como fuente suplementaria de energía, como donador de ácido aspártico activando la respiración cerebral, parti-

10.- cipando en procesos de acetilación con la formación de acetato libre, donando grupos acetilo para la síntesis de acetilcolina e iniciador de cadenas de polipéptidos.

El fármaco a que se refiere la presente inven-

15.- ción se prepara por reacción del ácido N-acetilaspártico y la vincamina, en diferentes solventes, tales como metanol, etanol o isopropanol.

Para la preparación de este nuevo compuesto se emplea un pequeño exceso molar del ácido N-acetil

20.- aspártico, para así precipitar en una mayor cantidad la Vincamina.

Es digno de tener en cuenta, la buena solubilidad en agua que presenta el acetil-aspartato de vincamina, por las ventajas que adquiere en su

25.- administración.

../...

DESCRIPCION DEL PROCESO

El proceso, mediante el cual se forma el N-acetil-aspartato de vincamina, se lleva a cabo en etanol, metanol o isopropanol.

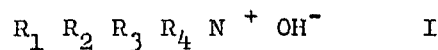
5.- Por cada mol de Vincamina se agregan 1,1 moles de ácido N-acetil aspártico (0,1 mol en exceso).

Se disuelve el ácido N-acetil aspártico en metanol a ebullición y se va agregando poco a poco, en pequeñas porciones, la Vincamina con agitación 10.- enérgica.

Se deja enfriar y se añade una pequeña cantidad de éter, precipitando N-acetil-aspartato de vincamina.

De otra parte, la Vincamina que se utiliza para 15.- 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 20.- 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 25.- aralquilo, en el cual la parte alquílica pre-

senta 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  
5.- 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, iso-  
10.- propanol, 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 temperatura ambiente 19° C y 40° C duran-  
15.- te un tiempo variable, que puede estar comprendido entre 30 minutos y 10 horas.

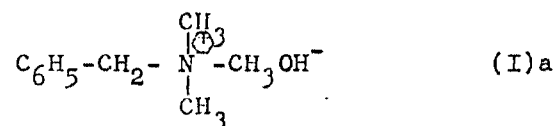
Una vez que se ha dejado reposar la mezcla, se puede extraer la Vincamina formada, por el siguiente método:

20.- 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 mezcla de éter-acetato de etilo 1 : 1 en volumen y conteniendo cantidades crecientes de metanol.  
25.- Se obtiene así la Vincamina, con un rendimiento comprendido entre 10 - 50%. La Vincamina así obtenida contiene muy pequeñas cantidades de apovincamina.

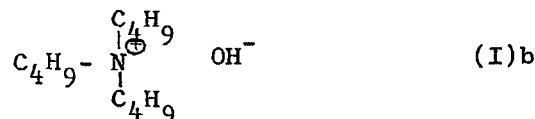
.. / ...

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:



10.- 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.

15.- EJEMPLO I

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

Se deja reposar la disolución así obtenida durante una hora, a temperatura de 30-40°C y después durante 4 horas a temperatura ambiente (20°C). Se añade a 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 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 de Vincamina (45,5% de rendimiento) y 73 mg de 16-epivincamina.

#### EJEMPLO II

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

#### 20.- EJEMPLO III

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

.../...

EJEMPLO IV

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

EJEMPLO V

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

15.- EJEMPLO VI

1,95 gr (0,011 moles) de ácido N-acetil aspártico se disuelven a ebullición en 25 cc de metanol, con fuerte agitación se va añadiendo 3,54 gr (0,01 mol) de Vincamina en pequeñas porciones. Se deja enfriar y se agrega éter hasta opalescencia, precipitando 5,04 gr de N-acetil-aspartato de vincamina.

CONTENIDO EN VINCAMINA

Calculado	66,93%
25.- Encontrado	64,2 %

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

Presenta un máximo a 267 nm

1%  
E = 233  
lcc

ESPECTRO INFRARROJO

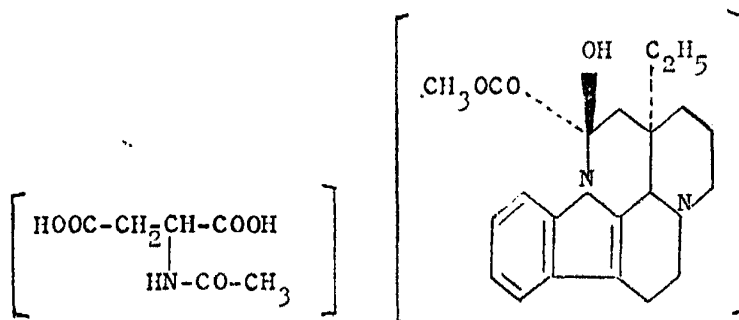
5.- Ver figura.

PUNTO DE FUSION

126°C

REIVINDICACIONES

1ª).- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL N-ACETIL-  
10.- ASPARTATO DE VINCAMINA, caracterizado porque res-  
ponde a la fórmula siguiente:



2ª).- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL N-ACETIL-  
15.- ASPARTATO DE VINCAMINA,, según reivindicación an-  
terior, caracterizado porque se mezcla en un sol-  
vente el ácido N-acetil aspártico y la Vincamina  
y en que se hace precipitar el N-acetil-aspartato

.../...

de vincamina de medio de reacción.

3ª).- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se utiliza un ligero exceso molar de ácido N-acetil aspártico, para así arrastrar, en forma de sal, la mayor cantidad posible de Vincamina.

4ª).- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL N-ACETIL-ASPARTATO DE VINCAMINA, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en metanol, etanol o isopropanol a ebullición. En uno de estos solventes se disuelve el ácido N-acetil aspártico (1,1 mol) y se agrega poco a poco 1 mol de Vincamina base, con agitación vigorosa. Se deja enfriar y se agrega una porción de éter etílico, precipitando N-acetil-aspartato de vincamina, que se filtra y se seca.

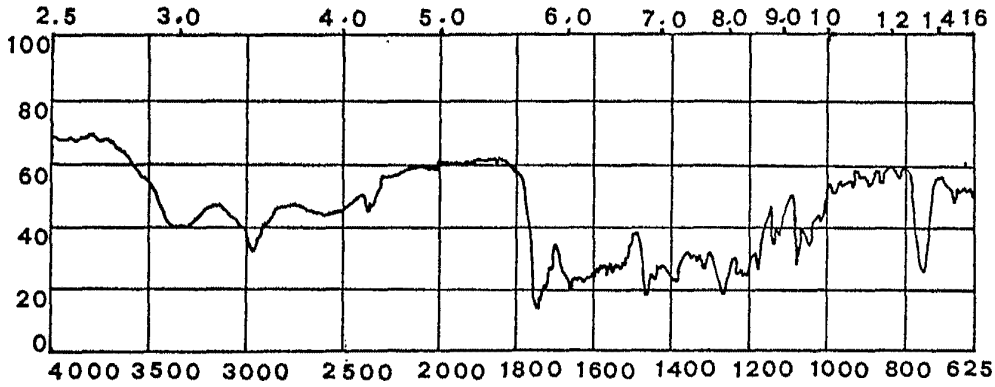
5ª).- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL N-ACETIL-ASPARTATO DE VINCAMINA, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho compuesto es utilizable como vasodilatador cerebral, unido a las acciones bioenergéticas del ácido N-acetil aspártico.

6ª).- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL N-ACETIL-ASPARTATO DE VINCAMINA, según queda sustancialmente descrito en la presente memoria, que consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara y dibujo.

Especialidades Linceo-Ediciones Universales  
"ELMU", S. A.

Consejero-Delegado

Madrid, 15 ABR. 1975,



M A D R I D 15 ABR. 1975

Especialidades Lógicas-Elementos Universales  
"ELMU" S.A.

Consejero-Delegado

ESCALA VARIABLE