

658

12 JUL 1976
CONCEDIDA

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

a favor de PRODUCTOS FRUMTOST, S. A., de nacionalidad española, domiciliada en Barcelona, calle Suiza, 9, por «PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO 4-AMINO BUTIRICO», de la que son inventores D. Arturo Bladé Font y D. José M^a Torres Esteban.

- Int. Cl.: 607C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto la preparación de derivados del ácido 4-aminobutírico (abreviado GABA) potencialmente valiosos desde el punto de vista terapéutico como sedantes y antiepilépticos.

5. El GABA es un constituyente normal del tejido nervioso cuya implicación en la inhibición postsináptica ha sido ampliamente demostrada.

Aunque posee por ello propiedades tranquilizantes y anticonvulsivantes, su eficacia como agente terapéutico se ve muy limitada por su escasa penetración a través de

10.

la barrera encefalo-hemática que impide la llegada al cerebro del GABA exógeno.

- Por otra parte, se sabe desde algún tiempo que los ácidos di y trialcoholacéticos, y, en particular, los ácidos dipropilacético, 2-metil-2-etilcaproico y 2,2-dimetilvalérico, poseen notables efectos anticonvulsivantes [G. Carraz y colaboradores, *Therapie*, 18, 435 (1963); 19, 451, 456 (1964); B. Ferrandes y colaboradores, *Biochemical Pharmacology*, 23, 3363 (1974); M. Maitre y colaboradores, *Biochemical Pharmacology*, 23, 2363 (1974)]. El ácido dipropilacético, en forma de sal sódica o de amida, se emplea actualmente en terapia humana como antiepiléptico.

- Se ha demostrado igualmente que la acción anticonvulsivante de dichos ácidos se debe a una elevación de la tasa de GABA en el tejido nervioso provocada por una inhibición de la 4-aminobutirato- α -cetoglutarato transaminasa (abreviada GABA-T), enzima responsable de la degradación del GABA. (Trabajos anteriormente citados de B. Ferrandes, M. Maitre y colaboradores).

- De acuerdo con la invención, se ha comprobado que el GABA y sus derivados simples en el grupo carboxilo (ésteres, amidas) pueden combinarse químicamente con los ácidos di y trialcohol-acéticos que se acaban de mencionar, dando lugar a compuestos de tipo amida con propiedades físico-químicas bien definidas y con posible acción terapéutica, de tipo sedante y antiepiléptica, ya que por su mayor lipofilicidad pueden, en principio, penetrar más

metilo, y R_2 un hidrógeno o un radical metilo o etilo, en presencia de una base o de un exceso de derivado de GABA cuando este derivado presenta carácter básico.

5. Como bases pueden utilizarse hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos, cuando se realiza la reacción en medio acuoso, o aminas terciarias cuando el medio de reacción es orgánico.

10. Los agentes acilantes derivados de los ácidos alcoholacéticos representados por la fórmula general III se obtienen siguiendo los numerosos métodos de preparación de derivados activos de los ácidos carboxílicos, como son haluros, anhídridos, anhídridos mixtos, etc. En particular, resulta práctico utilizar el cloruro por su facilidad de obtención.

15. Igualmente pueden prepararse dichos derivados acilantes in situ, mediante la acción de agentes de condensación como las carbodiimidias, los oxihaluros de fósforo, los fosforilcianuros, etc., y, en general, todos aquellos reactivos bien conocidos y ampliamente utilizados en síntesis de amidas y de péptidos.

20. En razón de sus propiedades físicas, resulta conveniente a veces utilizar el derivado de la fórmula general II en forma de sal, generalmente clorhidrato. En este caso, antes de efectuar la condensación con los agentes acilantes, se procede a la neutralización de dicha sal empleando un equivalente de la misma base utilizada para fijar el ácido que se liberará en la condensación.

25. Evidentemente, a partir de los ácidos 4-acilamino-

butíricos, representados por la fórmula general I cuando R_4 es igual a hidroxilo, es posible preparar, siguiendo métodos clásicos de la química orgánica, los otros derivados de la misma fórmula general en los cuales R_4 representa un radical alcoholoxi o un radical amino, es decir, respectivamente, los 4-acilaminobutiratos de alcoholilo y las 4-acilaminobutiramidas.

5. También resulta práctico obtener las amidas por reacción de los 4-acilaminobutiratos de alcoholilo con amoniaco gaseoso o acuoso, y preparar los ácidos por hidrólisis cuidadosa de los ésteres.

10. La estructura de los productos se ha demostrado por análisis elemental y espectrografía de infrarrojo.

Los ejemplos siguientes sirven para explicar más detalladamente la invención, sin por ello limitarla.

15. Ejemplo 1: N-dipropilacetil-4-aminobutirato de etilo.-

Se disuelven 3,2 g. de clorhidrato de 4-aminobutirato de etilo en 5 ml de agua, se agregan 3,3 g de bicarbonato sódico y se enfría la suspensión a 5° C.

20. Agitando electromagnéticamente, se añaden en el transcurso de 5 a 10 minutos 3,2 g de cloruro de dipropilacetilo, ó 5,4 g de anhídrido dipropilacético. Se deja agitando 5-10 minutos a la misma temperatura, se añaden

25. 5 ml de agua y se extrae 3 veces con cloruro de metileno; los extractos orgánicos se secan y evaporan a sequedad al vacío. El residuo cristaliza en hexano. Se enfría y filtra, obteniendo 3,96 g de N-dipropilacetil-4-amino-

butirato de etilo con un punto de fusión (banco de Kofler) de 57° .

5. El espectro infrarrojo (en Nujol) muestra bandas a 3300 cm^{-1} (NH), 1730 cm^{-1} (carbonilo de éster), 1635 cm^{-1} (carbonilo; amida I), 1545 cm^{-1} (amida II).

Ejemplo 2: N-dipropilacetil-4-aminobutirato de etilo.-

10. Se trata de una suspensión de 9 g de clorhidrato de 4-aminobutirato de etilo en 50 ml de cloruro de metileno con 15,1 ml de trietilamina y se agita electro-magnéticamente algunos minutos a temperatura ambiente. Se observa la precipitación de clorhidrato de trietilamina.

15. Se enfría la suspensión a 5° y se añade en unos 15 minutos una solución de 8,0 g de cloruro de dipropilacetilo en 25 ml de cloruro de metileno. Se continúa seguidamente la agitación durante 30 minutos a la misma temperatura, se lava con HCl 2N y después con solución acuosa de bicarbonato sódico, extrayendo después dos veces las fases acuosas con cloruro de metileno.

20. Los extractos orgánicos se reúnen, secan y evaporan a sequedad al vacío. El residuo cristaliza en hexano rindiendo 10,6 g de éster, idéntico, según el punto de fusión, cromatografía en capa fina y espectro infrarrojo, al producto obtenido según el ejemplo 1.

25. Ejemplo 3: Acido N-dipropilacetil-4-aminobutírico.-

Se disuelven 2,06 g de ácido 4-aminobutírico en 4 ml de NaOH 40%, se enfría a 5° y se trata, agitando vigorosamente, con 3,2 g de cloruro de dipropilacetilo añ-

dido en el transcurso de 5 minutos.

- Se agita durante 30 minutos a la misma temperatura, acidifica con HCl concentrado hasta pH 2 y se extrae con acetato de etilo varias veces. Los extractos se reúnen, secan y concentran a sequedad al vacío. El residuo cristalizado se disgrega en hexano y se filtra, recogiendo 4,3 g de ácido N-dipropilacetil-4-aminobutírico con un punto de fusión (banco de Kofler) de 84°.
- 5.

- El espectro IR (en Nujol) muestra bandas a 3280 cm⁻¹ (NH), 1700 cm⁻¹ (carbonilo de ácido carboxílico), 1640 cm⁻¹ (carbonilo; amida I), 1550 cm⁻¹ (amida II).
- 10.

En lugar de cloruro de dipropilacetilo puede utilizarse en la reacción una cantidad equivalente de anhídrido dipropilacético.

15. Ejemplo 4: Acido N-dipropilacetil-4-aminobutírico.-

- Se disuelven 1,3 g de N-dipropilacetil-4-aminobutirato de etilo en 2 ml de metanol y se tratan lentamente y agitando electromagnéticamente con 8 ml de NaOH 1N. La adición del álcali dura unos 30 minutos, al cabo de los cuales se continúa la agitación durante una hora más. Se extrae con cloruro de metileno para eliminar los productos neutros y se acidifica la solución acuosa a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae con acetato de etilo, que se seca y se evapora a sequedad. El residuo cristalizado se disgrega en hexano dando un ácido idéntico al obtenido según el ejemplo 3.
- 20.
- 25.

Ejemplo 5: N-dipropilacetil-4-aminobutirato de etilo.-

- Se disuelven 2,0 g de ácido N-dipropilacetil-4-aminobutírico en 15 ml de etanol absoluto, se enfría a 5° y se añade lentamente, agitando electromagnéticamente, 2 ml de cloruro de tionilo. Se agita 3 horas a temperatura ambiente, se evapora al vacío, se disuelve el residuo en cloruro de metileno y se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico. Por evaporación del cloruro de metileno queda un residuo que cristaliza en hexano. El producto es idéntico al éster obtenido según los ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 6: N-dipropilacetil-4-aminobutirato de etilo.-

- Se trata una suspensión de 1,67 g de clorhidrato de aminobutirato de etilo en 10 ml de cloruro de metileno con 1,50 ml de trietilamina. Se agita algunos minutos a temperatura ambiente, se enfría a 5° y se agregan 1,44 g de ácido dipropilacético y 2,10 de dicitclohexilcarbodiimida. Se agita durante tres horas a la misma temperatura y después una noche a temperatura ambiente. Se filtra la dicitclohexilurea y se lava con agua la solución orgánica. Se seca y evapora a sequedad. El residuo cristaliza en hexano. El producto obtenido es idéntico al éster preparado según los ejemplos 1, 2 ó 5.

Ejemplo 7: N-dipropilacetil-4-aminobutiramida.-

- Se tratan 1,40 g de clorhidrato de 4-aminobutiramida [T. Jakobiec, Acta Poloniae Pharmaceutica, 23, 111 (1966)] en 10 ml de cloruro de metileno con 1,5 ml de trietilamina. Se agita algunos minutos a temperatura am-

biente, se enfría a 5° y se añaden lentamente, agitando electromagnéticamente, 1,6 g de cloruro de dipropilacetilo. Se agita después 30 minutos a la misma temperatura, se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua y se seca y evapora a sequedad el cloruro de metileno.

El residuo cristaliza en éter isopropílico o acetona dando la N-dipropilacetil-4-aminobutiramida, de punto de fusión (banco de Kofler) de 135°.

El espectro IR (en Nujol) muestra bandas a 3400, 3290 y 3200 cm^{-1} (NH), 1655 y 1630 cm^{-1} (carbonilos; amida I); 1550 cm^{-1} (amida II).

Ejemplo 8: N-dipropilacetil-4-aminobutiramida.-

Se suspende 1,0 g de N-dipropilacetil-4-aminobutirato de etilo en 6 ml de amoníaco concentrado y 4 ml de metanol y se agita a temperatura ambiente durante 4 días.

Se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza en acetona o en éter isopropílico.

El producto obtenido (0,75 g) es idéntico al preparado según el ejemplo 7.

Ejemplo 9: N-dipropilacetil-4-aminobutiramida.-

Se agita 1,0 g de ácido N-dipropilacetil-4-aminobutírico con 2 ml de cloruro de tionilo a 15-20° durante 30 minutos. Se elimina el exceso de cloruro de tionilo destilando a baja temperatura y se trata el residuo con amoníaco concentrado frío. Después de 15 minutos a temperatura ambiente se extrae con acetato de etilo que se seca y evapora a sequedad. El residuo cristaliza en éter

isopropílico dando una amida idéntica a la obtenida según los ejemplos 7 ó 8.

Ejemplo 10: Acido N-(2,2-dimetilvaleril)-4-aminobutírico.-

5. A partir de 2,06 g de ácido 4-aminobutírico, 10 ml de NaOH 4 N y de 3,0 g de cloruro de 2,2-dimetilvalerilo ó 5,0 g de anhídrido 2,2-dimetilvalérico, y siguiendo la técnica descrita en el ejemplo 3, se obtiene el ácido N-(2,2-dimetilvaleril)-4-aminobutírico de punto de fusión 96°.

Se puede obtener también a partir del N-(2,2-dimetilvaleril)-4-aminobutirato de etilo por hidrólisis alcalina, siguiendo la técnica descrita en el ejemplo 4.

15. Ejemplo 11: N-(2,2-dimetilvaleril)-4-aminobutirato de etilo.-

20. A partir de 9 g de clorhidrato de 4-aminobutirato de etilo, 15,1 ml de trietilamina y 7,5 g de cloruro de 2,2-dimetilvalerilo, siguiendo la técnica descrita en el ejemplo 2, se obtiene el N-(2,2-dimetilvaleril)-4-aminobutirato de etilo de punto de fusión 70°.

Ejemplo 12: N-(2,2-dimetilvaleril)-4-aminobutiramida.-

25. Se obtiene a partir del cloruro de 2,2-dimetilvalerilo y el clorhidrato de 4-aminobutiramida, siguiendo la técnica descrita en el ejemplo 7. El producto funde a 143°.

Se puede obtener también por tratamiento del N-(2,2-dimetilvaleril)-4-aminobutirato de etilo con amoníaco concentrado siguiendo la técnica del ejemplo 8.

5. Ejemplo 13: Acido N-(2-metil-2-etilcaproil)-4-aminobutírico.-

Se obtiene a partir del ácido 4-aminobutírico y el cloruro de 2-metil-2-etilcaproilo en presencia de hidróxido sódico, siguiendo la técnica descrita en el ejemplo 3. El producto funde a 98°.

10. Ejemplo 14: N-(2-metil-2-etilcaproil)-4-aminobutirato de etilo.-

15. Siguiendo las técnicas descritas en los ejemplos 1 y 2 se obtiene el N-(2-metil-2-etilcaproil)-4-aminobutirato de etilo a partir del clorhidrato de 4-aminobutirato de etilo y el cloruro de 2-metil-2-etilcaproilo. El producto funde a 71°.

Ejemplo 15: N-(2-metil-2-etilcaproil)-4-aminobutiramida.-

20. Se obtiene el producto a partir del clorhidrato de 4-aminobutiramida y el cloruro de 2-metil-2-etilcaproilo según la técnica descrita en el ejemplo 7. El producto funde a 125°.

25. Igualmente puede prepararse esta amida por tratamiento del N-(2-metil-2-etilcaproil)-4-aminobutirato de etilo con amoníaco concentrado de acuerdo con la técnica descrita en el ejemplo 8.

como son las carbodiimidas, los oxihaluros de fosforilo, los cianuros de fosforilo, etc.

2. Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1,
5. caracterizado por realizar la reacción en el seno de un disolvente orgánico inerte, como el cloruro de metileno, el acetato de etilo, el tetrahidrofurano, etc., en presencia de una base orgánica terciaria como la piridina o la trietilamina o en presencia de un exceso de
10. derivado básico de GABA, es decir un derivado de la fórmula general $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-R}_4$ en el cual R_4 no sea un radical hidroxilo.

3. Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1,
15. caracterizado por realizar la reacción en presencia de una base inorgánica como los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos.

4. Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1,
20. caracterizado por efectuar las reacciones a temperaturas comprendidas entre 0 y 30°.

5. Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1,
25. caracterizado por emplear como uno de los productos de partida una sal inorgánica u orgánica de los derivados de fórmula general II, procediendo a la neutralización de dichas sales antes de efectuar la condensación con los agentes acilantes derivados del ácido de fórmula

general III.

5. 6. Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, caracterizado por emplear como agentes acilantes en la reacción de condensación con los derivados de la fórmula general II los cloruros o los anhídridos de los ácidos dipropilacético, 2,2-dimetilvalérico y 2-metil-2-etilcaproico.

10. 7. Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar el ácido dipropilacético, 2,2-dimetilvalérico ó 2-metil-2-etilcaproico con un 4-aminobutirato de alcoholo en presencia de dicitclohexilcarbodiimida.

15. 8. Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 4-aminobutírico.

La presente memoria consta de catorce hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Madrid,

PRODUCTOS FRUMTOST, S. A.

p.a.

