

38905

CONCEDIDA

Int. Cl. C07C; A61K

21 OCT. 1976

Memoria Descriptiva

sobre:

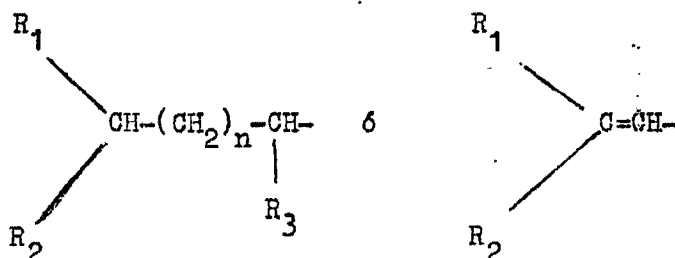
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y VETERINARIAS A BASE DE DERIVADOS DE ACIDO ACETICO.

Solicitante: LABAZ, entidad francesa, residente en Avenue Pierre 1er de Serbie, 39, F - 75008 PARIS, Francia.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas y veterinarias a base de derivados del ácido acético, de fórmula general:



5 en la que R representa el radical



5 en donde R_1 y R_2 , iguales o diferentes, representan cada uno un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, R_3 es un átomo de hidrógeno o un radical metilo y n es un entero del orden de 0 a 3 inclusive, así como sus sales de metales alcalinos, farmacéuticamente aceptables.

10 El procedimiento de la invención comprende asociar al menos un compuesto de fórmula general I ó sus sales de metal alcalino farmacéuticamente aceptables, obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención, con un vehículo o excipiente farmacéutico para los mismos.

15 Tal y como se describirá más detalladamente a continuación, se ha encontrado que los derivados de ácido acético de la presente invención están dotados de propiedades bioquímicas y farmacológicas que los hacen

particularmente útiles en el tratamiento de estados patológicos a causa de perturbaciones del sistema nervioso central.

20 Los ensayos farmacológicos y bioquímicos han demostrado que los compuestos de la invención pueden actuar como unos inhibidores competitivos con respecto a la acción de

transaminasa γ aminobutírica α -cetoglutárica y también como agentes anticonvulsivos y antianóxicos.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención constituirán unos agentes particularmente valiosos para el tratamiento de diversos tipos de desórdenes neuro-
5 lógicos centrales resultantes o no de una isquemia cerebral.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son adecuados para utilizarse en un método para el tratamiento de desórdenes neurológicos centrales, resultantes
10 o no de una isquemia cerebral incluyendo, en particular, estados convulsivos y aprehensión, en un anfitrión necesitado de dicho tratamiento, comprendiendo el citado método la administración, a dicho anfitrión, de una dosis eficaz de por lo menos un derivado de ácido acético de fórmula I ó una sal de
15 metal alcalino, farmacéuticamente aceptable, del mismo.

La dosificación diaria será con preferencia de 400 a 2.000 mg de principio activo, por cualquier vía, para una persona con un peso de 60 kg, por ejemplo unos 1.000 mg por vía oral o rectal.

Entre los compuestos de fórmula I, cierto número de ellos ya son productos conocidos. A este respecto, se pueden
20 citar:

ácido 3-metil-butanoico, ácido 3-metil-pentanoico y ácido 4-metil-pentanoico que ya se citan en la patente USA No.
25 2.484.486. Por otra parte, dicha patente USA cubre también genericamente la totalidad de los compuestos de fórmula I en

donde R representa $R_1R_2CH-(CH_2)_n-CHR_3$ en donde R_1 y R_2 tienen los mismos significados que en la fórmula I, R_3 es hidrógeno y n es 0.

5 El ácido 3-etil-pentanoico y el ácido 3-etil-2-pentanoico se describen en Berichte 42, 4710-4713.

ácido 3-n-propil-hexanoico citado en Chem. Abstracts, 35, 47336 (1.941).

ácido 4-n-propil-heptanoico citado en Ann. Chem. 693, 90-98 (1.966).

10 ácido 5-n-propil-octanoico citado en Physiol. Chem. 282, 135-142 (1.947).

ácido 3-n-propil-2-hexenoico y ácido 3-isobutil-5-metil-2-hexenoico citados en J. Chem. Soc., 129, 1549-1555 (1.927).

15 Los compuestos de fórmula I en la que R representa $R_1R_2CH-(CH_2)_n-CHR_3$, en donde R_1 y R_2 representan cada uno metilo o etilo, R_3 representa metilo y n es 0, están cubiertos por la patente USA No. 2.484.500.

20 Sin embargo, y por lo que es conocido, no se ha atribuido ninguna actividad terapéutica a los compuestos de fórmula I indicados anteriormente, a excepción del ácido 3-metil-pentanoico el cual está incluido en la composición del ácido valeriánico oficial conocido por sus propiedades sedantes
[MERCIER, Les Médicaments du système nerveux cérébro-spinal p.171 (1.959)]

25 Los otros compuestos de fórmula I pueden ser conside-

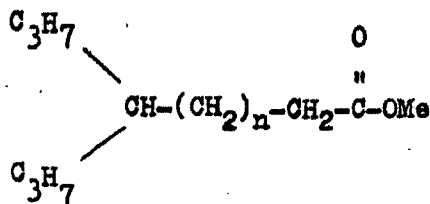
rados como nuevos productos. De hecho, las investigaciones realizadas no han revelado publicación alguna con respecto a éstos otros ácidos de fórmula I.

5

Analogamente, las sales de metal alcalino farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I pueden considerarse también como nuevos compuestos.

10

En consecuencia, la invención proporciona, como nuevos compuestos, sales de metal alcalino farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I y más particularmente, como compuestos preferidos, las sales de metal alcalino farmacéuticamente aceptables correspondientes a la fórmula general:



15

en la que Me es un átomo de metal alcalino, por ejemplo litio, sodio o potasio y n es un entero del orden de 0 a 2 inclusive.

Los compuestos de la invención se pueden obtener por varios procedimientos según su estructura química.

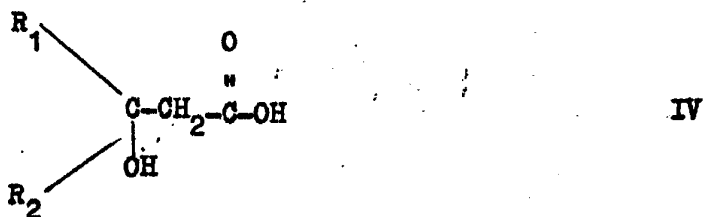
Así, los compuestos de fórmula I en donde R representa $\text{R}_1\text{R}_2\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CHR}_3$, se pueden preparar como sigue:

20

a) Cuando n es 0, por hidrogenación, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, etanol absoluto, y en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, níquel Raney, de una

n es un entero de 1 a 3 inclusive, para obtener el compuesto requerido de fórmula I en forma del ácido libre el cual, si se desea, se puede tratar por medio de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, para formar su correspondiente sal de metal alcalino farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I en la que R representa $R_1R_2C=CH-$ se pueden obtener por deshidratación, por ejemplo por medio de anhídrido acético, del adecuado derivado de un ácido β -hidroxi de fórmula II, correspondiente a la fórmula general:

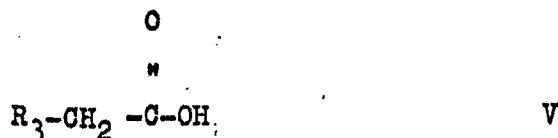


en la que R_1 y R_2 se definen como en la fórmula I, para formar el compuesto requerido de fórmula I en forma del ácido libre, el cual, si se desea, se puede tratar por medio de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, para obtener su correspondiente sal de metal alcalino farmacéuticamente aceptable.

La deshidratación se puede realizar calentando los reactivos, por ejemplo bajo reflujo.

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar reaccionando un dianión obtenido a partir de un hidrocarburo

aromático, tal como naftaleno o antraceno, un metal alcalino tal como litio, sodio o potasio y un ácido de fórmula general:



5 en la que R₃ se define como en la fórmula I, con una cetona de fórmula general:



10 en la que R₁ y R₂ se definen como en la fórmula I, en un éter anhidro, tal como éter etílico, hidrolizando la sal de metal alcalino así obtenida y acidificando a continuación la sal para formar el requerido derivado de β-hidroxi ácido. Todos los ácidos de fórmula V y cetonas de fórmula VI son compuestos conocidos y comercializados.

15 Similarmente, los compuestos de fórmula III son compuestos conocidos o se pueden preparar por el método descrito en Ann. Chem. 1.966, 693, 90-98.

20 Como ya se ha mencionado, los compuestos de la invención han resultado poseer valiosas propiedades bioquímicas y, en particular, un marcado efecto inhibitorio competitivo con respecto a la acción de transaminasa γ-aminobutírica α-cetoglutárica. Los compuestos de la invención poseen también una potente actividad farmacológica y, más particular-

mente, unas marcadas propiedades antianóxicas y anticonvulsivas.

5 Estas propiedades, tomadas en conjunto, hacen que los compuestos sean probablemente útiles para el tratamiento de los diversos tipos de perturbaciones neurológicas centrales resultante o no de una isquemia cerebral.

10 Como ejemplo de dichas perturbaciones neurológicas centrales o de desórdenes inducidos por la disfunción neurológica central, se puede citar lo siguiente: los estados convulsivos y aprehensiones tales como, por ejemplo, epilepsia, estados coreicos tal como corea de Huntington, dificultades con respecto a la memoria, equilibrio y fijación de la atención, así como vértigo, disminución de la presión arterial, cefalalgia y estados comatosos.

15 El ácido γ -aminobutírico o GABA es un constituyente importante del cerebro de los vertebrados. En la actualidad, representa el único inhibidor fisiológico conocido de las descargas pre- y post-sinápticas, que ha sido posible aislar del cerebro. Por otra parte, éste ácido juega
20 un papel importante en el caso de los pacientes coreicos en los cuales se ha observado un agotamiento cerebral en GABA.

25 El metabolismo oscilativo normal de los carbohidratos conduce en particular a la producción de ácido α -cetoglutárico a través del medio del ciclo tricarbóxico de

KREBS. A partir de éste punto, se presenta una desviación que se traduce en la formación de GABA.

5 Diversas enzimas regulan, por procesos naturales, la producción y destrucción de éste ácido y de GABA mismo que se retransforma en ácido α -cetoglutárico, tomándose de nuevo éste último ácido en el ciclo de KREBS. La actividad de éstas enzimas se puede acelerar o inhibir por diversas sustancias.

10 Se ha descubierto, según la invención, que los derivados del ácido acético de la invención son capaces de producir un efecto inhibitorio competitivo con respecto a la acción de transaminasa γ -aminobutírica α -cetoglutárica o GABA T que destruye el GABA. Dicho efecto inhibitorio produce en consecuencia un incremento en el nivel de GABA en el organismo.

15 Probablemente, éstas propiedades bioquímicas producen, más particularmente, una acción anticonvulsiva en farmacología y, en su empleo clínico, ejercen efectos anti-epilépticos y anticoreicos.

20 En adición, se ha encontrado que los compuestos de la invención son fuertes agentes antianóxicos capaces en particular de aplazar el inicio del dolor cerebral debido a un defecto en oxígeno, es decir procedente de una isquemia cerebral.

25 La isquemia cerebral se puede provocar por diver-

5 sos factores tales como, por ejemplo: deficiencia vascular cerebral debido a envejecimiento, trombosis o tumores. En la actualidad, los vasodilatadores cerebrales se emplean normalmente con el fin de aplazar el inicio del dolor cerebral debido a una deficiencia en oxígeno o para tratar la deficiencia vascular y sus desórdenes resultantes, por ejemplo perturbaciones neurológicas centrales, tales como las indicadas anteriormente.

10 Sin embargo, tales drogas se pueden emplear según el estado vascular del paciente. Puesto que éstos compuestos actúan por medios mecánicos, especialmente dilatando los arteriolas para incrementar el flujo sanguíneo, y, en consecuencia, la cantidad de oxígeno en el cerebro, dichos compuestos serán ineficaces, por ejemplo, en aquellos casos que implican una arteriosclerosis.

15

Adicionalmente, ciertos agentes pueden provocar una marcada vasodilatación cerebral de las partes saludables que trastornan el equilibrio circulatorio. Como consecuencia, puede ocurrir una disminución de irrigación en las partes isquémicas.

20

Por otra parte, los compuestos de la invención no presentan estas desventajas ya que no actúan por medios mecánicos sino que ejercen su efecto directamente sobre el metabolismo de las células nerviosas sin aceptar las condiciones de irrigación. De hecho, los compuestos actúan así llevando a

25

cabo una economía y un mejor uso del oxígeno en las células nerviosas. Estas propiedades antianóxicas serán también útiles para evitar aprehensiones convulsivas ya que, como es bien conocido, la anoxia puede inducir a tales aprehensiones.

5 A la luz de éstas distintas propiedades, los compuestos de la invención constituirán, probablemente valiosos agentes antianóxicos, por ejemplo para el tratamiento de perturbaciones neurológicas centrales debidas a la isquemia cerebral, particularmente en aquellos casos en donde las drogas clásicas resultan ineficaces.

10

 En el campo de las enfermedades que requieren una terapia anticonvulsiva y, en particular, en el campo de la epilepsia, existen numerosas drogas de eficacia innegable. Sin embargo, éstos medicamentos clásicos, tales como los

15 barbituratos y moléculas de estructura similar, causan una depresión global del sistema nervioso central, lo cual, además, explica su efecto anticonvulsivo.

 Por ésta razón, tales drogas causan frecuentemente efectos secundarios indeseables, tales como la dificultad

20 en fijar la atención, reducción en la eficacia intelectual y somnolencia, así como desórdenes biológicos de los cuales los más serios son hematológicos.

 Los compuestos de la invención no presentan estas desventajas ya que no actúan provocando una depresión general del sistema nervioso central, sino que, por el contrario

25

funcionan por medio de un mecanismo enzimático que implica al metabolismo de un neurotransmisor que es un inhibidor fisiológico, especialmente ácido γ -aminobutírico. Además, ciertos agentes anticonvulsivos bien conocidos son tóxicos a dosis relativamente bajas, mientras que otros solamente son útiles para el tratamiento de un solo tipo de epilepsia.

Los compuestos de la invención no presentan estas desventajas ya que son relativamente atóxicos y, al mismo tiempo poseen una gama muy amplia de propiedades que los hacen probablemente útiles en el tratamiento de una variedad, extremadamente amplia, de estados convulsivos.

En la patente USA No. 3.325,361 se han publicado compuestos de una estructura química similar a la de los compuestos de la invención, especialmente derivados de ácidos dialquilacéticos que poseen propiedades anticonvulsivas. Se ha efectuado un estudio detallado con di-n-propilacetato de sodio que constituye el compuesto preferido de la citada patente USA.

Este estudio, que se indica en J. of Neurochemistry, 1.969, Vol. 16, pp. 869-873, demuestra que el di-n-propilacetato sódico es capaz de incrementar el nivel de GABA intracerebral inhibiendo GABA T. Hasta el presente, se desconoce otra sustancia terapéutica que posea esta propiedad. Esta propiedad dota al di-n-propilacetato sódico con una fuerte actividad anticonvulsiva y con un mecanismo de acción comple-

tamente original.

Similarmente, se ha demostrado, tal y como se registra en Bull. Soc. Sci. Vét. et Méd. comparée, Lyon, 1.970, 72, pp. 303-325, que el di-n-propilacetato sódico posee propiedades antianóxicas muy marcadas.

5

En la actualidad, el di-n-propilacetato sódico está ampliamente comercializado como un agente antiepiléptico.

Sin embargo, se ha descubierto, según la invención, que los derivados de ácido acético de fórmula I así como sus sales de metal alcalino farmacéuticamente aceptables, poseen las propiedades antes citadas del di-n-propilacetato sódico, pero en distintos grados, lo cual confiere a los mismos una originalidad de acción, en comparación con éste último producto.

10

15

De éste modo, los ensayos farmacológicos han demostrado que por lo menos una de las tres actividades bioquímicas y farmacológicas indicadas anteriormente es más intensa en el caso de los compuestos de la invención que en el caso de di-n-propilacetato sódico.

20

En su empleo terapéutico, esta diferencia esencial entre el di-n-propilacetato sódico y los compuestos de la invención, hará probablemente que éstos últimos sean más selectivos para el tratamiento de ciertos tipos de desórdenes neurológicos centrales, resultantes o no de una isquemia

25

cerebral. Por ejemplo, los compuestos de la invención han resultado ser más activos que el di-n-propilacetato sódico como inhibidores competitivos de GABA T por lo que probablemente serán más eficaces, por ejemplo en el tratamiento de estados coreicos. Por otra parte, los compuestos de la invención, que han demostrado mejores propiedades antianóxicas que el di-n-propilacetato sódico, serán más activos en el tratamiento de desórdenes neurológicos centrales debidos a isquemia cerebral.

Las perturbaciones y disfunción del sistema nervioso central tanto si son o no de origen isquémico, son numerosas y constituyen uno de los desórdenes más esparcidos en la actualidad.

Por esta razón, resulta muy difícil para el médico elegir entre las diversas drogas que tiene a su disposición, para encontrar aquella que sea más eficaz para el caso particular bajo tratamiento. Al hacer frente a un caso de corea, epilepsia u otra afección, el neurológico está obligado frecuentemente a probar diversas drogas, una tras otra, hasta descubrir la medicación más adecuada.

Desde éste punto de vista, los compuestos de la invención constituirán valiosas adiciones al arsenal terapéutico a disposición del médico y, si es necesario, proporcionará una medicación de sustitución útil para una droga que ha llegado a ser ineficaz por cualquier razón, tal como,

por ejemplo, un cambio en el estado del paciente o la habituación.

Los compuestos de la presente invención que han resultado ser particularmente útiles para el tratamiento de perturbaciones neurológicas centrales, que se originan o no de una isquemia cerebral y, en particular, de la epilepsia, son:

ácido 3-n-propil-hexanoico

ácido 4-n-propil-heptanoico y

ácido 5-n-propil-octanoico

así como sus sales de metal alcalino farmacéuticamente aceptables.

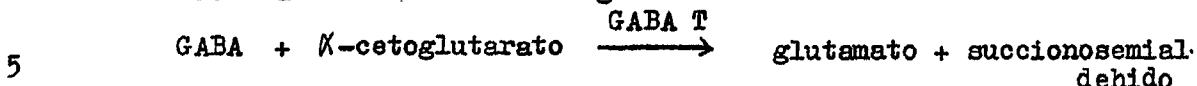
Se han llevado a cabo ensayos farmacológicos con vistas a determinar la presencia de un efecto inhibitorio competitivo con respecto a la acción de transaminasa γ -aminobutírica α -cetoglutarica, así como de propiedades antianóxicas y anticonvulsivas que, en conjunto, son capaces de hacer que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento de perturbaciones neurológicas centrales, tanto si se originan o no de la isquemia cerebral.

I. Inhibición de GABA T

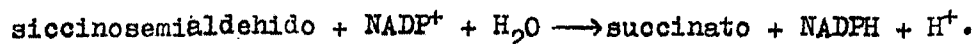
Este ensayo fue realizado "in vitro" en la célula de absorción de un espectrofotómetro U.V. de doble haz.

La actividad de GABA T se determinó combinando ésta enzima con un exceso de dehidrogenasa de succinosemial-

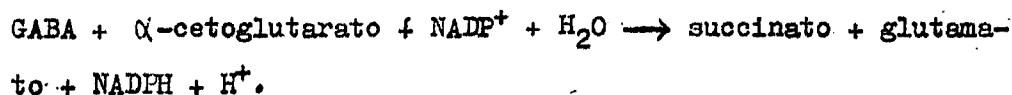
dehído (NADP⁺) de modo que la velocidad de formación de la coenzima de dehidrogenasa de succinosemialdehído (NADPH) se limite por la acción del GABA T. La combinación de las dos reacciones fue como sigue:



En presencia de dehidrogenasa de succinosemialdehído de la cual el elemento activo es NADP⁺, la reacción llegó a ser:



10 La reacción global se puede representar por la siguiente ecuación:



15 La actividad de GABA T fue medida siguiendo la velocidad de reducción (v) de NADP⁺ que corresponde a la evolución de la densidad óptica a 340 m μ en el espectofotómetro.

20 La determinación de la proporción de actividad de GABA T por el principio anteriormente descrito, se puede efectuar o bien con concentraciones limitativas o bien con una concentración de saturación de unos de los sustratos, en el presente caso GABA, en cada caso en presencia de una concentración saturante del segundo sustrato, especialmente α -cetogluturato. Así, es posible descubrir la proporción de actividad de GABA T en relación a la concentración de GABA y,

25

de éste modo, determinar la afinidad de GABA T hacia GABA.

Se llevaron a cabo mediciones similares de la actividad de GABA T en presencia de distintas concentraciones (I) de un inhibidor, especialmente un compuesto de la invención, al objeto de evaluar la eficacia de éste último. Esta eficacia viene representada por la constante K_i ó constante de inhibición que determina la afinidad de la enzima (GABA T) para el inhibidor.

Esta constante se expresa en unidades de concentración, en el presenta caso, en mmoles por ml y se puede determinar trazando todas las curvas correspondientes a $\frac{1}{v} = f(I)$ para una concentración saturante de GABA y para distintas concentraciones limitativas de GABA.

El punto de coincidencia de éstas curvas determina la constante K_i en cuestión o la concentración necesaria de inhibidor para detener completamente la actividad del GABA T. Cuanto menor sea el valor de K_i mayor será la eficacia de la inhibición de GABA T por el compuesto de la invención.

Se utilizó el siguiente procedimiento experimental:

En la célula de absorción (conducto óptico : 1 cm, volumen: 1 ml aproximadamente), se introdujeron las siguientes soluciones:

0,5 ml de una solución 1,5 molar de sulfato sódico
0,05 ml de una solución tampón molar de pH = 7,9
0,05 ml de una solución 0,1 molar de mercapto-etanol

0,05 ml de una solución de 20 mg/ml de NADP⁺

0,125 ml de una solución de GABA

0,03 ml de una solución de 40 mg/ml de GABASE (especialmente una enzima bacteriana aislada a partir de Pseudomonas fluo-

5 rescens que contiene una mezcla de transaminasa γ -aminobu-
tírica α -cetoglutarica y de hidrogenasa de succinosemialdehi-
do)

0,125 ml de una solución del compuesto a estudiar.

10 Si el compuesto de la invención se encuentra en
forma de un ácido insoluble en agua, se utiliza su sal sódica
después de ajustar a un pH de 7,9 aproximadamente añadiendo
una solución valorada de hidróxido sódico.

15 Las distintas mediciones de la densidad óptica
se llevaron a cabo variando la concentración de GABA y la
concentración del compuesto a estudiar. Se efectuaron también
ensayos de control sustituyendo la solución del compuesto a
ensayar por 0,125 ml de agua.

20 El contenido de la célula de absorción dejése in-
cubar durante 10 minutos a 30°C y a continuación se inició
la reacción enzimática añadiendo 0,1 ml de una solución 0,02
molar de α -cetoglutarato en la célula de absorción. El vo-
lumen final fue de 1,03 ml. La reacción se siguió entonces
por registro espectrofotométrico de la velocidad de reduc-
ción de NADP⁺ a 340 m μ , a 30°C. La densidad óptica fue
25 registrada automáticamente cada 30 segundos.

Según el proceso antes descrito, se estudiaron los siguientes compuestos de la invención. Estos compuestos fueron ensayados preferiblemente en forma de una sal de metal alcalino farmacéuticamente aceptable, por ejemplo la sal sódica.

5

Las sales de metal alcalino farmacéuticamente aceptables de los ácidos de fórmula I, tal como la sal sódica, son de hecho más ventajosas que los ácidos mismos. Estas sales tienen un efecto irritante mucho más suave sobre la parte superior del tracto digestivo que los ácidos.

10

De éste modo, las sales de metal alcalino farmacéuticamente aceptables de los ácidos de fórmula I, presentan una superioridad innegable con respecto a los correspondientes ácidos.

15

Esto servirá para reducir considerablemente los efectos secundarios indeseables, cuando se utilizan las sales en productos terapéuticos.

ácido 3-n-propil-hexanoico (Compuesto A)

ácido 4-n-propil-heptanoico (Compuesto B)

20 ácido 5-n-propil-octanoico (Compuesto C)

ácido 3-metil-butanoico (Compuesto D)

ácido 3-etil-pentanoico (Compuesto E)

ácido 3-n-butil-heptanoico (Compuesto F)

ácido 3-n-propil-2-hexenoico (Compuesto G)

25

Con los distintos compuestos de la invención, se registraron los siguientes valores K_1 :

T A B L A I

Compuesto	K_1 (en mmol/ml)
A	$0,63 \pm 0,15$
B	$1,05 \pm 0,20$
C	$1,18 \pm 0,50$
D	$0,51 \pm 0,14$
E	$2,15 \pm 0,50$
F	$1,06 \pm 0,58$
G	$0,70 \pm 0,17$

Un ensayo comparativo realizado, bajo las mismas condiciones, con di-n-propilacetato sódico, proporcionó un valor K_1 de 0,8 mmoles/ml. Este resultado demuestra que los compuestos A, D y G son más activos que el di-n-propilacetato sódico en éste ensayo, mientras que los compuestos B y F son ligeramente menos activos en éste ensayo.

II. Actividad antianóxica

Acción sobre la aprehensión anóxica inducida por triyodoetilato de calamina.

La inyección de una dosis suficiente de una sustancia curariforme sintética, tal como triyodoetilato de calamina, provoca en el ratón la parálisis del diafragma. El animal muere entonces por asfixia.

Se administró una dosis intraperitoneal del compues-

to a estudiar a lotes de 20 ratones, 5 minutos antes de la administración de 16 mg/kg de triyodoetilato de galamina, por vía intraperitoneal. La dosis del compuesto a ensayar fue calculada de modo que cada lote recibiera una dosis superior a la suministrada al lote anterior.

Se anotó el periodo de supervivencia de los animales tratados en comparación con el de los controles que no habían recibido el compuesto bajo estudio. El periodo de tiempo de supervivencia fue registrado controlando la parada cardiaca por medio de un electrocardiograma.

Bajo estas condiciones, un efecto antianóxico produce un incremento en el periodo de supervivencia del animal.

Con los compuestos de la invención se registraron los siguientes resultados:

Compuesto	Dosis administrada en mg/kg	% de incremento en el periodo de supervivencia en comparación con los controles
A	360	60
D	250	73
E	150	59
F	210	29
G	355	50

Un ensayo comparativo realizado con di-n-propilaceta-

to sódico, bajo las mismas condiciones, demostró que una dosis de 330 mg/kg de éste producto incrementa en un 40 % el periodo de supervivencia de los animales en comparación con los controles.

5 La tabla II anterior demuestra que los compuestos D y E son apreciablemente más activos que el di-n-propilacetato sódico como agentes antianóxicos mientras que, a las dosis estudiadas, los compuestos A, F y G parecen ser ligeramente más activos que el di-n-propilacetato sódico.

10 III. Actividad anticonvulsiva

 Este ensayo se realiza en ratones con vistas a determinar si los compuestos de la invención, cuando se administran preventivamente por vía intraperitoneal, son capaces o no, a ciertas dosis, de proteger a ciertos animales contra la aprehensión epiléptica producida por una dosis adecuada y predeterminada de pentilentetrazol que sería fatal en un 100 % en ausencia del compuesto.

 El ensayo fue realizado en lotes de 10 ratones. Cada lote de animales recibió una dosis intraperitoneal del compuesto a estudiar, de modo que cada lote recibiera una dosis mayor que la suministrada al lote anterior. Transcurridos 15 minutos desde la administración del compuesto a ensayar, se suministró a los animales, a cada uno, 125 mg/kg de pentilentetrazol por vía intraperitoneal. El porcentaje de muertos se anotó 3 horas después de la inyección de éste último com-

puesto, expresándose el resultado como un porcentaje de protección.

Los resultados obtenidos con los compuestos de la invención, se ofrecen en la siguiente tabla:

5

T A B L A III

Compuesto	Dosis administrada en mg/kg	% de protección
A	160	100
B	175	85
C	185	85
F	185	95
G	175	75

Un ensayo comparativo, realizado con di-n-propilacetato sódico, bajo las mismas condiciones, demostró que una dosis de 250 mg/kg de éste producto protege al 100 % de los animales contra la aprehensión inducida por pentilentetrazol.

10

Estos resultados indican que los compuestos A y F son más activos, en éste ensayo, que el di-n-propilacetato sódico.

15

Por el contrario, se observó que los compuestos B y C ejercen su acción en un periodo de tiempo más largo que el di-n-propilacetato sódico.

De éste modo, 195 mg/kg de compuesto B y 210 mg/kg

de compuesto C, ofreciendo ambos una protección del 100 % aproximadamente contra la aprehensión inducida por pentilentetrazol, protegieron aún un 40 % y un 70 % respectivamente de los animales, una hora después de la administración.

5 Por el contrario, una dosis de 250 mg/kg de di-n-propilacetato sódico ofrece solamente, en éste ensayo, una protección del 20 % de los animales, una hora después de la administración.

10 Además, ensayos adicionales realizados con compuestos de la invención, según el proceso antes descrito, han demostrado que una dosis de compuesto A tan baja como 105 mg/kg administrada por vía intraperitoneal, ofrece una protección del 85 % contra la aprehensión inducida por pentilentetrazol.

15 Similarmente, se ha encontrado que una dosis de 125 mg/kg de compuesto C, administrada también por vía intraperitoneal, protege al 65 % de los ratones contra la aprehensión inducida por pentilentetrazol.

IV. Toxicidad aguda

20 La toxicidad aguda se determinó en el ratón. Para ésta finalidad, se administró una dosis del compuesto a ensayar a lotes de 5 ratones, por vía intraperitoneal, de modo que cada lote recibiera una dosis mayor que el lote anterior.

Con los compuestos de la invención, se registraron los siguientes resultados:

25

Compuestos	LD ₅₀ en mg/kg
A	500
B	350
C	350
F	300

Por otra parte, se encontró que el valor LD₀ de los compuestos A y D, especialmente la dosis máxima tolerada (M.T.D.) o la dosis más elevada que no provoca muertes entre los animales del ensayo, era superior a 400 mg/kg, por via intraperitoneal, en el ratón.

Podrá apreciarse que para su empleo terapéutico, los compuestos de la invención se administrarán normalmente en forma de una composición farmacéutica o veterinaria en una forma de unidad de dosificación adecuada al modo deseado de administración, comprendiendo la composición, como ingrediente activo, por lo menos un compuesto de la invención en asociación con un vehículo o excipiente farmacéutico para el mismo. Para la administración oral, la composición puede tener la forma, por ejemplo, de una tableta revestida o no, una cápsula de gelatina dura o blanda, una suspensión o un jarabe. La composición puede tener la forma, alternativamente, de un supositorio para administración rectal o de una solución

o suspensión para administración parenteral.

5 Cuando se encuentra en forma de unidad de dosificación, la composición puede contener de 200 a 500 mg de ingrediente activo por unidad de dosificación para administración oral, de 400 a 1.000 mg de ingrediente activo por unidad de dosificación para administración rectal o de 100 a 400 mg de ingrediente activo para administración parenteral. Como antes se ha dicho, las composiciones terapéuticas de la invención se prepararan asociando por lo menos uno de los compuestos de
10 fórmula I ó una sal de metal alcalino farmacéuticamente aceptable de los mismos, con al menos un vehículo o excipiente adecuado para los mismos. Ejemplos de vehículos o excipientes apropiados son talco, estearato de magnesio, lactosa, sacarosa, sílice coloidal, carboximetilcelulosa, almidones, caolín, levilita, manitol, manteca de cacao.
15

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención, junto con composiciones terapéuticas adecuadas.

EJEMPLO 1

20 Preparación del ácido 3-n-propil-hexanoico

a) ácido 3-n-propil-3-hidroxi-hexanoico

En un matraz de tres cuellos, se prepara una solución radicalar iónica mezclando 128 g (1 mol) de naftaleno, 6,9 g (1 mol) de litio y 600 ml de tetrahidrofurano, durante
25 3-4 horas. La mezcla se enfria luego a una temperatura compren-

dida entre -10 y -15°C y se añaden gota a gota 30 g (0,5 moles) de ácido acético para la metalación, disueltos en el mismo volumen de tetrahidrofurano. El medio de reacción se calienta a unos $50-60^{\circ}\text{C}$ durante 90 minutos. El dianión así formado
5 tiene un calor parduzco. Esta mezcla se añade rápidamente a 57 g (0,5 moles) de 4-heptanona disueltos en 250 ml de éter anhidro. La mezcla así formada se refluxe durante 90 minutos y se hidroliza luego con una cantidad mínima de agua. La capa alcalina se decanta y acidifica. Se extracta luego con éter,
10 se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra. El éter se evapora y el residuo se destila.

De este modo, se obtienen 49,6 g de ácido 3-n-propil-3-hidroxi-hexanóico en forma de un líquido viscoso.

Rendimiento: 59 %

15 P.E. $108-110^{\circ}\text{C}$ bajo 0,25 mmHg.

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

Compuesto

20 Acido 3-etil-3-hidroxi-pentanóico usado en bruto
(rendimiento: 52 %)

Acido 3-n-butil-3-hidroxi-heptanóico usado en bruto
(rendimiento: 35 %)

b) ácido 3-n-propil-hexanóico

25 El ácido 3-n-propil-3-hidroxi-hexanóico, obtenido

anteriormente, se refluje en un matraz con 248 g de anhídrido acético (1 g de ácido por 5 g de anhídrido) durante 120-150 minutos. Después de este periodo de tiempo, el anhídrido en exceso se elimina por medio de un evaporador rotativo. La mezcla de
5 ácidos etilénicos así obtenida se mezcla con 100 ml de agua destilada durante 30-60 minutos calentando bajo reflujo. La mezcla se extrae luego con éter. Las fases etéreas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el filtrado. El residuo así obtenido, que estaba compuesto de la mezcla de ácidos
10 isoméricos, se destila y se elimina la fracción superior. El nuevo residuo así obtenido, está formado de una mezcla de ácidos 3-n-propil-2-hexenóico y 3-n-propil-3-hexenóico. A continuación, 15,6 g (0,1 moles) de la mezcla de ácidos etilénicos isoméricos, disueltos en 150 ml de etanol absoluto, se colocan en un aparato
15 bombo mantenido a una temperatura de 100°C durante 10 horas, bajo una presión de 100 kg/cm² y en presencia de unos 10 g de níquel Raney (es decir, un catalizador de níquel finamente dividido obtenido disolviendo con álcali el aluminio de una aleación de níquel-aluminio). Después de enfriar, la mezcla de reacción se fil-
20 tra, se evapora el alcohol y se destila el residuo.

De este modo, se obtienen 9,6 g de ácido 3-n-propil-hexanóico en forma de un líquido incoloro, ligeramente viscoso, insoluble en agua y soluble en los disolventes orgánicos.
Rendimiento: 55 %, calculado a partir de la mezcla de ácidos etilénicos.
25 P.E. 131°C, bajo 15 mm de Hg.

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero con periodos de hidrogenación de hasta 20 horas y usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

5	<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición en °C</u>
	Acido 3-metil-butanóico	176 (760 mmHg)
	Acido 3-etil-pentanóico	85-87 (1 mmHg)
	Acido 3-n-butyl-heptanóico	130 (4 mmHg)
10	Acido 3-metil-pentanóico	196-200 (760 mmHg)

EJEMPLO 2

Preparación de ácido 5-n-propil-octanóico

a) 5-n-propil-octanol

15 En un matr az, se refluxen 150,4 g (0,8 moles) de 5-n-propil-1,5-octanodiol (P.E. 142-144°C bajo 3 mm de Hg) con 400 ml de anhídrido acético, durante 3 horas. El  cido acético así formado y el anhídrido acético en exceso, se destilan y el residuo formado se refluxe durante 30 minutos más. El derivado

20 acetílico así obtenido se hidrogena luego a temperatura ambiente y en ácido acético glacial al cual se había añadido paladio/sulfato de bario. La mezcla de reacción se filtra luego. El acetato de 5-n-propil-1-octilo (p.e. 108-110°C bajo 3 mm de Hg) contenido en el filtrado, se saponifica entonces añadiendo una

25 solución metanólica de hidróxido potásico.

De éste modo, se obtiene 5-n-octanol que hierve a 105°C bajo 0,1 mm de Hg.

b) Acido 5-n-propil-octanoico

5 En un matraz, se añaden gota a gota 86 g (0,5 moles) del 5-n-propil-octanol, obtenido anteriormente, a una solución previamente enfriada de 191 g de anhídrido crómico en 1,7 l. de ácido acético glacial conteniendo 195 ml de agua, tomándose precauciones para mantener la mezcla a una temperatura de como máximo 10°C. El medio de reacción se deja reposar luego durante dos horas aproximadamente a 0°C y 24 horas a temperatura ambiente. Después de éste tiempo, se añaden 10 8,5 l. de agua y la mezcla se extracta con cloroformo.

De éste modo, se obtiene el ácido 5-n-propil-octanoico que hierve a 136°C bajo 3 ml de Hg.

15 Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, pero usando los productos de partida adecuados, se preparan los siguientes compuestos:

<u>Compuesto</u>	<u>Punto de ebullición °C</u>
Acido 4-metil-pentanoico	197 (750 mmHg)
20 Acido 4-n-propil-heptanoico	106-107 (1 mmHg)

EJEMPLO 3

Preparación de ácido 3-n-propil-2-hexenoico

25 En un matraz, se refluyen 15,6 g (0,1 moles) de ácido 3-n-propil-hexanoico, obtenido como en el ejemplo 1, durante 120-150 minutos, en 78 g de anhídrido acético (1 g de

ácido por 5 g de anhídrido). Al término de éste tiempo, el exceso de anhídrido acético se elimina por medio de un evaporador rotativo y se destila la mezcla de ácidos etilénicos isoméricos. La fracción que destila a 110°C, bajo una presión de 0,6 mm de Hg, se enfría a una temperatura comprendida entre -30°C y -40°C y se cristaliza el ácido resultante. Este se filtra rápidamente.

De éste modo, se obtiene el ácido 3-n-propil-2-hexanoico, que funde a 20°C.

10

EJEMPLO 4

Preparación de 4-n-propil-heptanoato sódico

En un matraz, se disuelven, en un volumen suficiente de agua, 17,2 g (0,1 moles) de ácido 4-n-propil-heptanoico, preparado como se ha descrito en el ejemplo 2 anterior. A continuación se añaden 4 g (0,1 moles) de una solución de hidróxido sódico en agua y la mezcla se evapora hasta sequedad. El residuo así obtenido se aclara con éter etílico y se mantiene en un desecador bajo vacío.

15

De éste modo, se obtiene el 4-n-propil-heptanoato sódico. Este producto no funde pero se descompone al calentarlo.

20

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito anteriormente, se preparan los siguientes compuestos:

Compuestos

3-n-propil-hexanoato sódico

5-n-propil-octanoato sódico

EJEMPLO 5

5 Según las técnicas farmacéuticas conocidas, se preparan tabletas que contienen los siguientes ingredientes:

	<u>Ingredientes</u>	<u>mg por tableta</u>
	4-n-propil-hexanoato sódico	200
	Manitol	138
10	Almidón de maiz	120
	Sílice coloidal	24
	Estearato de magnesio	18
		<hr/>
		500

EJEMPLO 6

15 Según las técnicas farmacéuticas conocidas, se prepara un supositorio que contiene los siguientes ingredientes:

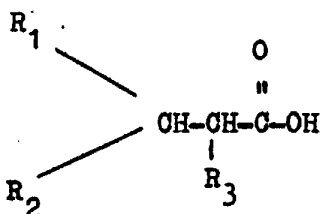
	<u>Ingredientes</u>	<u>mg</u>
	Acido 4-n-propil-hexanoico	400
	Glicocola	200
20	Manteca de cacao	1.600
		<hr/>
		2.200

N O T A

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-

ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 28416/74 de 26 de junio de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y VETERINARIAS A BASE DE DERIVADOS DE ACIDO ACETICO; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas y veterinarias a base de derivados de ácido acético, útiles como inhibidores competitivos con respecto a transaminasa γ -aminobutírica α -cetoglutarica y como agentes antianóxicos y anticonvulsivos, caracterizado porque comprende asociar al menos un derivado de ácido acético de fórmula general:



20 y sus sales de metal alcalino farmacéuticamente aceptables, en la que R_1 y R_2 , iguales o diferentes, representan cada uno un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, R_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical metilo; con un

Vehículo o excipiente farmacéuticos para los mismos.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como derivado de ácido acético, se asocia ácido 3-n-propil-hexanoico y sus sales de metal alcalino farmacéuticamente aceptables.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como derivado de ácido acético, se asocia ácido 4-n-propil-heptanoico y sus sales de metal alcalino farmacéuticamente aceptables.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como derivado de ácido acético, se asocia ácido 5-n-propil-octanoico y sus sales de metal alcalino farmacéuticamente aceptables.

15 5.- Procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas y veterinarias a base de derivados de ácido acético, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 35 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 26 JUN. 1975

L A B A Z

R. GONZÁLEZ ACEDO Y MODESTO
Firmador: L. Gasia Fernández

