



ESPAÑA

30.12.1976

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO	12 AI
21	465193	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	- 7 DIC. 1977	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
76 36942	8 Diciembre 1976	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A61K	- - -

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de preparación de nuevos medicamentos psicoestimulantes"

71 SOLICITANTE (S)

UNION CHIMIQUE CONTINENTALE - U.C.C.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

3 Avenue du Général de Gaulle, 92800 Puteaux, Francia

72 INVENTOR (ES)

Pierre Simon

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

IMO/GE F 041/CAS 9A.ESPAGNE
EX-FR

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

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de UNION CHIMIQUE CONTINENTALE - U.C.C., de nacionalidad francesa, domiciliada en 3 Avenue du Général de Gaulle, 92800 Puteaux, Francia, por "Procedimiento de preparación de nuevos medicamentos psicoestimulantes", con prioridad de la solicitud francesa nº 76 36942 de fecha 8 Diciembre 1976. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a la preparación de nuevos medicamentos analépticos y más particularmente psicoestimulantes. - - - - -

15. La patente francesa nº 75 18491 (publicada con el nº 2.314.186) del 13 Junio 1975 a nombre del solicitante, tiene por objeto un procedimiento de preparación de tetrahi dropironas, y en particular un procedimiento de preparación de la metil-6-difenil-3,4-tetrahidro-3,4,5,6-pirona-2, en el cual, en el curso de una primera etapa, se prepara un oxo-4-alcancarbonitrilo por acción de cianuro de bencilo sobre la
20. alcenona correspondiente, en un solvente ventajosamente cons

tituido por una mezcla etanol-hexano y en presencia de un catalizador ventajosamente constituido por potasa, porque en el curso de una segunda etapa, se prepara el éster alquílico de un ácido oxo-5 alcanóico a partir del oxo-4 alcan-carbonitrilo obtenido en el curso de la primera etapa, en presencia de un ácido, y porque en el curso de una tercera etapa, el éster alquílico obtenido es saponificado en un medio apropiado, hidrogenado y ciclizado, para dar lugar a las alfa-tetrahidropironas buscadas. - - - - -

10. Sin embargo, este procedimiento que prevé la obtención de alfa-tetrahidropironas, no se interesa en los eventuales productos intermedios susceptibles de formarse en el curso de las diferentes etapas del procedimiento y no ha buscado ni identificarlos, ni aislarlos. - - - - -

15. Ahora bien, el solicitante ha hallado en el presente de forma sorprendente, que los productos intermedios obtenidos en el curso de la tercera etapa de este procedimiento, por saponificación e hidrogenación del éster alquílico obtenido en el curso de la segunda etapa, después de aislamiento y purificación, poseen propiedades terapéuticas destacables y particularmente propiedades psiconalépticas de acción estimulante con aumento de la vigilancia, propiedades que permiten la utilización terapéutica de estas sustancias en los casos de apatía, astenia, de fallos de la memoria, de dificultades de fijación de la atención y de dificultades de fijación intelectual en general, así como para

la corrección de los estados de sedación provocados por la administración de medicamentos antiepilépticos, tranquilizantes, neurolépticos, etc. ... - - - - -

5. Entre los productos intermedios aislados de acuerdo con la invención, las sales alcalinas del ácido hidroxí-5-difenil-2,3-hexanoico se han revelado como medicamentos psicoestimulantes particularmente destacables. - - - - -

10. La presente invención tiene también por objeto modificar el procedimiento objeto de la patente francesa nº 75 18491 citada, para permitir el aislamiento y la preparación de las sales alcalinas obtenidas por hidrogenación y/o saponificación del éster alquílico obtenido en el curso de la etapa precedente, los cuales están dotados de propiedades terapéuticas. - - - - -

15. La presente invención tiene por objeto la producción de un nuevo medicamento dotado de potentes propiedades psicoestimulantes, caracterizado porque está constituido por una sal alcalina del ácido hidroxí-5-difenil-2,3-hexanoico.-

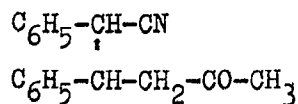
20.
$$\text{C}_6\text{H}_5-\underset{\text{I}}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{Me}$$
$$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_3 \quad \text{isómero treo,}$$
representando Me un metal alcalino, - - - - -

la cual sal alcalina está eventualmente asociada a unos vehículos y/o excipientes farmacéuticamente compatibles, aptos

para permitir su administración por vía oral, parenteral o rectal. - - - - -

La presente invención tiene más particularmente por objeto un procedimiento de preparación de sales alcalinas del ácido hidroxí-5-difenil-2,3-hexanoico, caracterizado porque en el curso de una primera etapa del procedimiento, se prepara el oxo-4-difenil-1,2-pentanocarbonitrilo por acción del cianuro de bencilo sobre la fenil-4-buteno-3-ona-2, en un solvente ventajosamente constituido por una mezcla etanol-hexano y en presencia de un catalizador ventajosamente constituido por potasa, y porque en el curso de una segunda etapa se prepara el éster etílico del ácido oxo-5difenil-2,3 hexanoico en presencia de un ácido, y porque en el curso de una tercera etapa, se saponifica el éster formado, después se transforma por hidrogenación la sal obtenida en una sal del ácido hidroxí-5difenil-2,3 hexanoico y porque en el curso de una cuarta etapa, la sal del ácido hidroxí-5difenil-2,3 hexanoico se separa por evaporación, filtración y doble cristalización. - - - - -

20. Según un modo de realización particularmente ventajoso del procedimiento objeto de la presente invención, el carbonitrilo - - - - -



25. es directamente hidrolizado por un álcali en una sal alcalina

del ácido oxo-5difenil-2,3 hexanoico. - - - - -

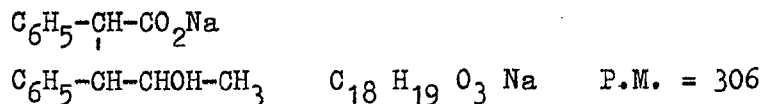
Además de las disposiciones anteriores, la invención comprende también otras disposiciones, que resaltarán de la descripción que sigue. - - - - -

5. La presente invención engloba más particularmente la producción de los nuevos medicamentos constituidos por o que comprenden la sal alcalina del ácido hidroxí-5difenil-2,3 hexanoico de acuerdo con las disposiciones anteriores, así como las diferentes formas de administración bajo las cuales se preparan. - - - - -

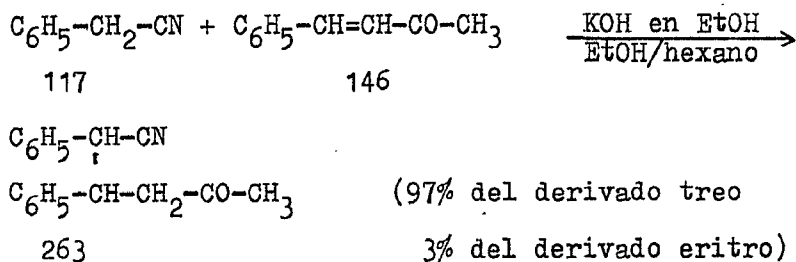
10. La invención podrá comprenderse mejor con la ayuda de la descripción que sigue, que se refiere a unos ejemplos de preparación del medicamento de acuerdo con la invención así como a un informe de experimentos farmacológicos y farmacodinámicos que ponen de relieve la eficacia del nuevo medicamento de acuerdo con la presente invención como psicoestimulante. - - - - -

20. Debe entenderse, sin embargo, que los ejemplos de realización que serán descritos a continuación, así como los informes de experimentos farmacológicos se dan únicamente a título de ilustración del objeto de la invención pero no constituyen de ninguna manera una limitación de la misma. - - - - -

19) EJEMPLO DE PREPARACION DE LA SAL DE SODIO DEL ACIDO HI-DROXI-5DIFENIL-2,3 HEXANOICO



1ª etapa



263 g (1,8 moles) de fenil-4buteno-3 ona-2 trans se disuelven en 211 g de cianuro de bencilo (1,8 moles). Se adiccionan 720 cm³ de mezcla hexano-alcohol absoluto (70-30). La solución se agita, después se enfría en un baño refrigera-
 5. nte. Cuando la temperatura es del orden de -5°C, se adicio-
 na el catalizador (30 cm³ de KOH etanólica 2N). La adición
 debe ser muy lenta (aproximadamente 1 h) y la temperatura no
 10. debe sobrepasar 0°C. Se nota en el matraz de reacción una
 cristalización que se desarrolla con el tiempo; 4 h después
 del principio de la adición, el matraz es puesto en un refri-
 gerador para la noche. - - - - -

El contenido del matraz que está parcialmente coa-
 15. gulado en masa es filtrado. Los cristales son lavados con:
 100, 100 y 200 cm³ de hexano frío, después 2 veces con 100
 cm³ de metanol frío (para eliminar la potasa). - - - - -

Rendimiento: 94-95%

F : 97°C

El análisis en CPV indica un contenido de 97% en producto (treo) y 3% de producto (eritro). No hay producto de partida. - - - - -

5. Si se desea, se puede proceder a una recristalización en una solución de alcohol absoluto que contiene 1% en masa de ácido sulfúrico para obtener un producto que tiene un contenido de 100% en derivado treo. En ausencia de ácido sulfúrico, se observa una epimerización debida probablemente a la potasa que no ha sido completamente eliminada por el metanol frío. - - - - -
- 10.

Rendimiento: 80%

F : 100°C

<u>Análisis</u> : C ₁₈ H ₁₇ O N	C	H	N
Calculado %	82,10	6,51	5,32
Hallado	82,04	6,53	5,39

15.

CCM : Adsorbente: Alúmina Pflueger (separa los isómeros)

Eluyente : Benceno; Revelador: yodo

eritro: R_F = 0,8 ; treo: R_F = 0,7

CPV : Aparato Carlo Erba Fractovap.

20. Columna (2,50 m + $\frac{1}{8}$ " inox) de fluorosilicona (1,5%) sobre Chromosorb
HMDS 80-100 Mesh (98,5%) t^o inyección: 260°C, t^o columna: 180°C.

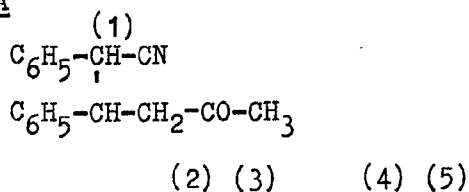
Caudal de gas vector (N₂): 1,8 l/h, solvente: alcohol absoluto.

Tiempo de retención del isómero e : 28 mn

Tiempo de retención del isómero t : 35 mn. Salvo precisión

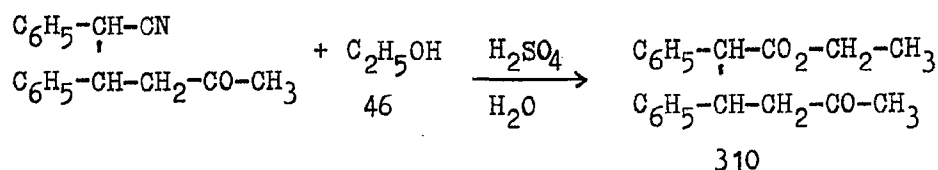
5. contraria, estas condiciones serán tomadas de nuevo para los otros CPV. - - - - -

ESPECTROSCOPIA



10. IR : gamma C≡ N : 2220 cm⁻¹ ; gamma C=O : 1705 cm⁻¹
 RMN : delta = 7,17 señal para 10 protones (fenilo)
 delta = 4,10 doblete para H₍₁₎ J_{H(1)H(2)} = 7Hz
 (CDCl₃) delta = 3,72 multiplete para H₍₂₎
 delta = 3,01 multiplete para 2H₍₃₎
 15. delta = 2,0 singulete para CH₃ (5)

2ª etapa



20. Rendimiento : 80% bruto
 Rendimiento producto puro : (CPV) 65%

30 g (0,114 moles) de oxo-4difetil-1,2 pentanocarbonitrilo bruto (98% t) se disuelven en caliente en 270 cm³

de alcohol al 95% GL. Se cuelean a continuación 90 cm³ de áci
do sulfúrico concentrado. - - - - -

5. La solución se calienta a reflujo 6 h. Después de
enfriamiento, se extrae con: 200-100-100-100 cm³ de la mezcla
CH₂Cl₂ - éter (50-50) (hasta decoloración casi completa de
la fase acuosa). - - - - -

10. La fase orgánica recuperada es lavada 2 veces con
100 cm³ de una solución al 10% de Na₂CO₃, y después 3 veces
con 100 cm³ de salmuera y finalmente secado sobre sulfato de
sodio. - - - - -

Después de evaporación de los solventes, el product
to es destilado bajo vacío. Pasa a 166-167°C (P = 0,6 mm de
Hg); Rendimiento ≈ aproximadamente 80% (estado vidrioso). El
análisis en CPV indica un contenido de 97% en éster. - - - -

15. Una recristalización en alcohol absoluto de un pro
ducto puro con CPV. - - - - -

Recristalización : Rendimiento: 80% F = 95°C

20. El punto de fusión del producto recristalizado con
punto de fusión constante (5 recristalizaciones) es de 110°C
(sin diferencia IR y CPV con F=95°C). - - - - -

Es preciso notar que si se parte del nitrilo treco
al 100%, se obtiene después de destilación un producto prácic
ticamente puro en CPV. - - - - -

<u>Análisis</u>	$C_{20}H_{22}O_3$	C	H
	Calculado %	77,39	7,14
	Hallado	77,14	7,12

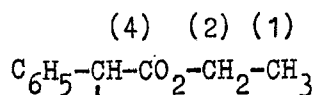
5. CCM : Adsorbente : sílice (placas plásticas prerrecubiertas Merck) Eluyente : hexano-acetato de etilo 1-1

Revelador : yodo $R_F = 0,4$

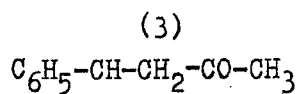
CPV : La columna y las condiciones son las mismas que para el análisis efectuado en la etapa 1.

10. Solvente : metiletilcetona (tiempo de retención del éster : 22 mm). -----

ESPECTROSCOPIA



F = 110°C



(5)(6)(7)(8)

15. IR : gamma C=O muy importante entre 1700 y 1740 cm^{-1}
 $>C=O$ y $-CO_2 C_2H_5$

RMN : delta = 7,30 señal para 10 protones aromáticos
(CDCl₃) delta = 3,80 masivo para cuatro protones

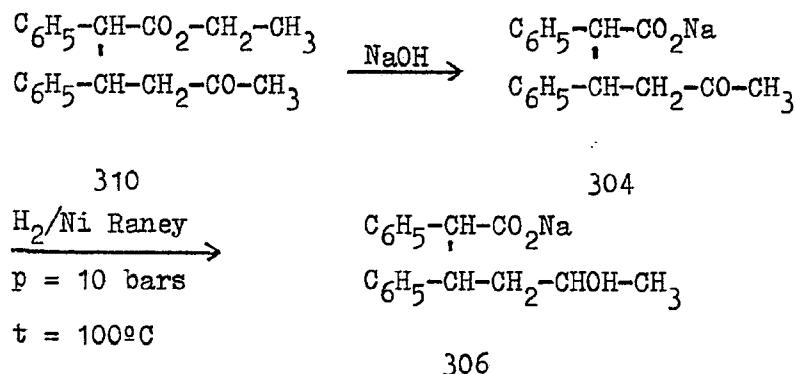
delta = 2,45 masivo para dos protones

delta = 1,69 singulete para CH₃(8)

20. delta = 0,85 triplete para CH₃(1) $J_{CH_3, CH_2} = 7$ Hz



3ª etapa



31 g (0,10 moles) de éster etílico del ácido oxo-5 difenil-2,3 hexanoico se calientan a reflujo durante 15 h, bajo agitación con 100 cm³ de sosa N (exactamente la teoría).

5. Después de enfriamiento, la solución es lavada con 100 cm³ de éter para eliminar los insaponificables. Después de evaporación del éter que queda en el agua, la fase acuosa es colocada en un autoclave. Se adiciona a continuación el níquel Raney con 50 cm³ de agua. Este níquel se obtiene a partir de 100 g de aleación Raney. - - - - -

10. La hidrogenación se realiza en 14 h a 100°C bajo P = 10 bars. - - - - -

4ª etapa

15. Al final de la operación de hidrogenación, el níquel se separa por filtración, después se evapora el agua bajo presión reducida. El residuo (sólido blanco) es tomado de nue

vo en caliente por 30 ml de agua desmineralizada, filtrado en caliente y enfriado hasta cristalización. Se obtienen 24,2 g (Rendimiento = 79%) de cristales muy blancos de F = 297°C. Se recrystaliza a continuación en alcohol a 95° GL.-

5. Rendimiento : 85% F : 299-300°C

Análisis : C₁₈H₁₉O₃Na

	C	H	Na
Calculado	70,57	6,25	7,50
Hallado	70,66	6,29	7,70

El análisis en C.C.M. muestra una sola mancha :

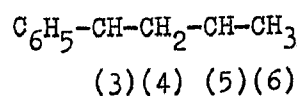
10. Adsorbente : sílice (placas prerrecubiertas Merck)

Revelador : U.V. y yodo

a) Eluyente etanol : R.F. = 0,75

b) Eluyente acetato de etilo : R.F. = 0,30

ESPECTROSCOPIA



15. IR : gamma CO₂[⊖] : 1370 y 1570 cm⁻¹; gamma OH : 3400 cm⁻¹

banda ancha

RMN : delta = 7,0 señal para 10 protones aromáticos

(CD₃OD) delta = 4,90 señal del OH

delta = 3,5 masivo para H₍₂₎, H₍₃₎, H₍₅₎
delta = 2,10 dobletes desdoblados (3 picos) para
CH₂ (4)
acoplado a H₍₃₎

5. y H₍₅₎ J = 7 Hz

delta = 1,2 doblete para CH₃(6), para un isómero

$$J_{\text{CH}_3, \text{H}_{(5)}} = 6 \text{ Hz}$$

delta = 1,05 doblete para CH₃(6), para el otro isómero

$$J_{\text{CH}_3, \text{H}_{(5)}} = 6 \text{ Hz}$$

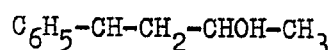
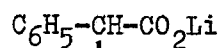
10.

La hidrogenación catalítica crea un tercer centro de asimetría. El espectro RMN indica (delta 1,05, CH₃) la presencia de dos diastereoisómeros en la relación 90-10. - -

2º) EJEMPLO DE PREPARACION DE LA SAL DE LITIO DEL ACIDO HIDROXI-5DIFENIL-2,3 HEXANOICO

15.

En lo que concierne a las dos primeras etapas se procede exactamente como se ha descrito en el Ejemplo 1. En el curso de la tercera etapa, se reemplaza la sosa por la litina LiOH en cantidad estequiométrica. Se obtienen los cristales de - - - - -



20.

con un rendimiento del orden de 75%. - - - - -

Punto de fusión: 255°C

Análisis : $C_{18}H_{19}O_3Li$

	C	H	Li
Calculado % :	74,48	6,60	2,39
Hallado :	74,40	6,44	2,20

5. El análisis en C.C.M. muestra una sola mancha:

Adsorbente : sílice (placas prerrecubiertas Merck)

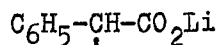
Revelador : U.V. y yodo

a) Eluyente etanol a 95% GL : R.F. = 0,80

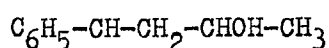
b) Eluyente etanol absoluto R.F. = 0,70

10. ESPECTROSCOPIA

(2)(1)



F = 255°C



(3)(4) (5) (6)

IR : γCO_2^e : 1390 y 1550 cm^{-1} $\gamma OH = 3420 cm^{-1}$

RMN : $\delta = 6,9$ señal para 10 protones aromáticos

(CD_3OD) $\delta = 4,95$ señal del OH

$\delta = 3,80$ masivo para H (2), H (3) y H (5)

15.

$\delta = 2,10$ dobletes desdoblados (3 picos)

para CH_2 (4) acoplado a H (3) y H (5)

J = 7 Hz

delta = 1,15 doblete para CH₃(6), un isómero

$$J_{\text{CH}_3, \text{H} (5)} = 6 \text{ Hz}$$

delta = 1,05 doblete para CH₃ (6), el otro isómero

$$J_{\text{CH}_3, \text{H} (5)} = 6 \text{ Hz}$$

5. Las proporciones de los isómeros son de 90-10 t/e - - - - -

INFORME FARMACOLOGICO

10. Todas las experiencias relatadas a continuación han sido efectuadas con la ayuda de ratas machos de un peso comprendido entre 170 y 220 g (cepa Wistar AF) y de ratones machos de un peso comprendido entre 18 y 23 g (cepa Swiss NMRI), salvo indicaciones contrarias. - - - - -

El conjunto de las experiencias se ha realizado en un laboratorio a temperatura mantenida constante (22 ± 1°C). - - - - -

15. Todas las experiencias han sido efectuadas a ciegas (ignorando el experimentador, al tener lugar la realización de los ensayos, cuales animales habían recibido la sustancia presumida activa). - - - - -

20. Salvo indicación contraria, se han utilizado siempre 10 animales por lote. - - - - -

Determinación de la toxicidad aguda en el ratón

La DL₅₀ (determinada por el método de Behrens y Karber) de la sal de Na del ácido hidroxí-5difenil-2,3 hexanoico (6 NaAHDH) administrado por vía oral ha sido de 998 mg/kg; por vía intraperitoneal, esta DL₅₀ ha sido de 175 mg/kg. - - - - -

Observación de los animales

En la rata como en el ratón, a las dosis inferiores a las dosis tóxicas (y a partir de 4 mg/kg por vía oral o i.p.), se observa una ligera excitación con aumento de la reactividad al tacto o a los estímulos sonoros. Esta estimulación no se acompaña de incoordinación motriz o de movimientos anormales o estereotipados. No se observa además, en estas condiciones, modificación del diámetro pupilar, pero sí una discreta hipertermia. - - - - -

Es solamente a dosis muy próximas a las dosis mortales que se observa: unos temblores, una hiperreactividad a los estímulos muy intensa, una interagresividad y unos fenómenos convulsivos con extensión de las patas posteriores. En estas condiciones, se observa también una hipertermia de aproximadamente 2°C. - - - - -

Además, en la rata, se ha observado un aumento del comportamiento sexual. - - - - -

Actividad motriz en el ratón

La actividad motriz ha sido determinada con la ayuda de actímetros con células fotoeléctricas (Boissier y Simon, Arch. int. Pharmacodyn 1965, 158, 212-221). Se han utilizado siempre como mínimo 12 animales por lote. - - - -

Administrado por vía intraperitoneal inmediatamente antes de la puesta en actímetro, el NaAHDH a las dosis de 32 y 64 mg/kg provoca un aumento de la actividad motriz en el ratón, significativa durante los 30 primeros minutos después de la puesta en actímetro. Si se detalla cada 5 minutos el número de rayos atravesados durante los 30 minutos que siguen, se observa que este aumento es regular y constante hasta el 60º minuto después de la administración del NaAHDH (Tabla 1). - - - - -

TABLA I

NUMERO DE RAYOS ATRAVESADOS

Tiempo 0 NaAHDH mg/kg ip	30 min	Test t	30+5 min	30+10 min	30+15 min	30+20 min	30+25 min	30+30 min	Test t
TIEM.	393±34		31	71	109	148	176	199±36	
16	376±31		44	90	133	163	195	214±28	
32	450±39	1,540	65	118	183	242	285	325±26	Ø 2,395
64	580±47	3,311 ØØØ	90	195	297	396	479	558±56	5,768 ØØØ

Ø diferencia significativa en el umbral de 0,05

ØØØ diferencia significativa en el umbral de 0,001

Actividad motriz en la rata

La actividad motriz ha sido determinada en ratas macho de un peso comprendido entre 90 y 110 g, con la ayuda del actímetro, el mismo que el citado a propósito de la actividad motriz en el ratón. - - - - -

5.

Las administraciones de NaAHDH son efectuadas inmediatamente antes de la puesta en actímetro. - - - - -

Los resultados están indicados en la Tabla II.

Los mismos ponen en evidencia un aumento de la actividad motriz en la rata a 16 y 32 mg/kg por vía intraperitoneal y a 32 y 64 mg/kg por vía oral. - - - - -

10.

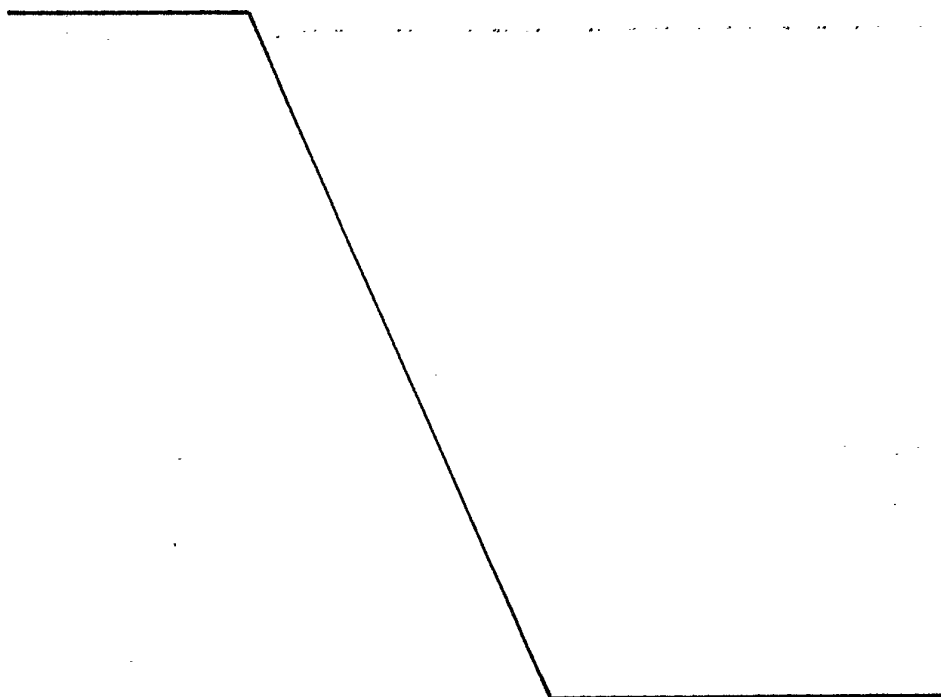


TABLA II

NUMERO DE RAYOS ATRAVESADOS

NaAHDH mg/kg	vía	30 min	Test t	30 + 5 min	30 + 10 min	30 + 15 min	30 + 20 min	30 + 25 min	30 + 30 min	Test t
0	ip	407 ± 32		11	20	26	33	38	50 ± 8	
16	ip	461 ± 32	1,100	39	67	104	133	156	182 ± 39	10,763 000
32	ip	631 ± 49	4,072 000	88	191	274	372	452	531 ± 84	8,377 000
0	vo	371 ± 20		15	19	30	24	41	46 ± 14	
32	vo	433 ± 43	1,554	31	69	100	118	131	164 ± 58	2,717 00
64	vo	517 ± 26	4,475 000	58	124	197	265	325	396 ± 62	7,633 000

00 diferencias significativas del umbral de 0,02

000 diferencias significativas del umbral de 0,001

Test de la plancha con agujeros

Se ha utilizado la técnica y el aparato descritos por Boissier y Simon (Physiol. Behav. 1967, 2, 444-448). En el curso de estas experiencias se han utilizado 15 animales por lote (salvo 30 para los testigos y 30 para la dosis de 32 mg/kg). Los resultados indicados en la Tabla III ponen en evidencia un aumento neto de los desplazamientos, lo que confirma el aumento de motricidad que se ha observado en actografía y también un aumento importante de los orificios explorados, significativa desde la dosis de 16 mg/kg de NaAHDH. - - - - -

TABLA III
PORCENTAJE DE LOS TESTIGOS

NaAHDH mg/kg via oral 60 min antes del ensayo	agujeros explo rados en 5 min	Desplazamientos efec tuados en 5 min
8	101	102
16	121	116
32	140	159
64	143	150

Test de la placa caliente en el ratón

Se ha utilizado este test para medir el tiempo de reacción de los animales a un estímulo doloroso. Se han uti

5. lizado 12 animales por punto. 15 minutos después de la administración de NaAHDH (32 mg/kg), el tiempo de reacción (lámido de las patas anteriores) de los ratones expuestos sobre la placa caliente era de 5,8 segundos, mientras que el de los testigos era de 7,3 segundos (diferencia significativa en el umbral de 0,05). - - - - -

10. Por el contrario, el NaAHDH a la misma dosis no ha modificado, ni en el sentido de aumento ni en el sentido de disminución, los efectos de una dosis analgésica de morfina en este test. - - - - -

15. Otros test han sido utilizados; han mostrado una ausencia de efectos del NaAHDH. Son importantes en la medida en que permiten establecer el perfil de eficacia de esta sustancia y compararlo con el de otras sustancias psicótropas conocidas. Son también importantes puesto que permiten mostrar la ausencia de modificación de un cierto número de comportamientos normales. - - - - -

a) Ausencia de perturbaciones de un condicionamiento de prevención

20. Se ha estudiado este condicionamiento de prevención en la rata colocada en "shuttle-box" (caja de navetas con dos compartimientos) descrito por Bissier y Simon (Therapie 1968, 23, 1267-1276). En unas ratas previamente entrenadas y que efectúan un porcentaje de respuestas condicionadas su

terior al 90%, el NaAHDH a la dosis de 16 y de 64 mg/kg por vía oral no ha provocado modificación del condicionamiento (estudio en 8 animales). - - - - -

5. b) Ausencia de perturbaciones de un condicionamiento de pre vención

Se ha utilizado un test simple de inhibición condicionada, a saber el test de las 4 placas (Neuropharmacology (Aron y col.) 1971, 10, 459-470). A las dosis de 4, 8, 16, 32 y 64 mg/kg (10 animales por lote), no se ha observado modificación de la inhibición condicionada en los ratones. En este test, se ha observado por el contrario un ligero aumento de la actividad de los animales, pero ésta parece deber ser debida a la acción estimulante que se ha señalado más arriba. - - - - -

15. c) Ausencia de modificación de los efectos de los hipnóticos

La administración de NaAHDH a las dosis 16, 32 ó 64 mg/kg v.o. al mismo tiempo que un hipnótico barbitúrico (pentobarbital) o 60 minutos antes de este hipnótico, no ha provocado ninguna modificación de la duración del adormecimiento ni del tiempo de sueño tanto en el ratón como en la rata. - - - - -

d) Ausencia de efectos sobre los tests clásicos de los anti depresores

1º) Test de actividad antirreserpina

25. A las dosis de 8, 16 y 32 mg/kg v.o. administradas

5^a) Test de las estereotipias con la apomorfin

La administración de NaAHDH (16 ó 64 mg/kg v.o.) 60 minutos antes de una dosis de 0,5 mg/kg s.c. de apomorfin, no ha provocado ninguna modificación de los movimientos estereotipados provocados en la rata por esta última sustancia. - - - - -

5.

e) Ausencia de efecto inhibidor de la monoaminooxidasa

Se ha verificado que a las dosis de 16 y 64 mg/kg v.o. el NaAHDH no provocaba ninguna potencialización de los efectos de una dosis infraconvulsivante de triptamina (3 mg/kg i.v.) en la rata. - - - - -

10.

f) Ausencia de interacción con los convulsivantes

Frente al electrochoc en el ratón, el NaAHDH administrado por vía oral a las dosis de 4, 16 ó 64 mg/kg 60 minutos antes del electrochoc no ha modificado ni la duración, ni el aspecto de las crisis convulsivas y no ha provocado aumento de la motricidad después de la crisis. - - - - -

15.

Administrado a la dosis de 64 mg/kg por vía oral 30 minutos antes de una dosis convulsivante de cardiazol (160 mg/kg s.c.), el NaAHDH no ha provocado disminución de la latencia de las crisis convulsivas. - - - - -

20.

En conclusión, resulta del estudio que precede que

Los efectos del NaAHDH pueden ser esquematizados como sigue: - - - - -

- Aumento de la actividad y de la vigilancia de los animales, sin que haya aparición de comportamientos anormales, en particular de movimientos estereotipados caracterizados; este aumento ha sido puesto en evidencia tanto en la rata como en el ratón, con la ayuda de la observación de los animales, de la medida de la actividad motriz, de la medida de la exploración sobre la plancha con agujeros y la disminución del tiempo de reacción de los ratones sobre una placa caliente. La misma es neta, según los tests, a partir de dosis comprendidas entre 16 y 32 mg/kg por vía oral; la misma se manifiesta rápidamente después de la administración y persiste aproximadamente 2 horas. Estas dosis están alejadas de las dosis tóxicas (relación $\frac{DE\ 50}{DE\ 50}$ próxima a 15 en el ratón). - - - - -
- Este aumento de la actividad y de la vigilancia no se acompaña de perturbación de los comportamientos condicionados. - - - - -
- 20. - A dosis netamente estimulantes, el NaAHDH no provoca antagonismo del pentobarbital. - - - - -
- Ausencia de efectos en los tests habituales de los antidepresores tricíclicos. - - - - -

- Ausencia de acción inhibidora de la monoaminooxidasa (test de la triptamina). - - - - -

Este perfil permite clasificar (según la clasificación, admitida en el plano internacional, de Jean DELAY y Pierre DENIKER) el NaAHDH entre los psicoanalépticos. En el interior de este grupo de psicoanalépticos, el NaAHDH puede ser netamente distinguido de las categorías siguientes: - -

5. . nooanalépticos (o amfetamínicos); contrariamente a estas sustancias, el NaAHDH no provoca en efecto signos de excitación simpática, poca acción antisueño, ningún movimiento estereotipado, ninguna acción antirreserpina o anticataléptica. - - - - -

10. . timoanalépticos (o antidepresores tricíclicos): contrariamente a estas sustancias, el NaAHDH ejerce una acción estimulante en los animales normales, pero no tiene efecto en los tests de actividad antirreserpina, antioxotremorina, o anticataléptica. - - - - -

15. . timeréticos (o inhibidores de la monoaminooxidasa); contrariamente a estas sustancias, el NaAHDH no ejerce actividad sobre los tests de acción antirreserpina y anticataléptica y no potencializa las estereotipias de la amfetamina. Además, el NaAHDH no potencializa los efectos de la triptamina en la rata. - - - - -

Los efectos observados permiten por tanto aproxi-

mar el NaAHDH a los psicoestimulantes. La substancia a la cual el NaAHDH parece aproximarse más es la cafeína. Sin embargo, existen dos diferencias importantes: el NaAHDH no ejerce acción antisueño, mientras que la cafeína la ejerce, y el NaAHDH no potencializa la apomorfina. - - - - -

5.

En resumen, el NaAHDH se comporta como un psicoestimulante original. En la medida en que la farmacología preventiva puede ser aplicada a unas substancias que pertenecen a series químicas originales (cf. SIMON y BOISSIER - Confrontations psychiatriques 1972, 9, 107-121), se puede prever que el NaAHDH ejercerá, en el hombre, una acción estimulante con aumento de la vigilancia que debería permitir una utilización terapéutica en las indicaciones siguientes:

10.

- en el niño: dificultades de fijación intelectual, apatía, astenia, fatiga (surmenage), fallos de la memoria, dificultades de la fijación de la atención; - - - - -

15.

- en el adulto y en el anciano: astenia, disminución de la actividad intelectual, apatía, corrección de los estados de sedación provocados por la administración de medicamentos antiepilépticos, tranquilizantes, neurolépticos o similares, apatía de la enfermedad de Parkinson. - - - - -

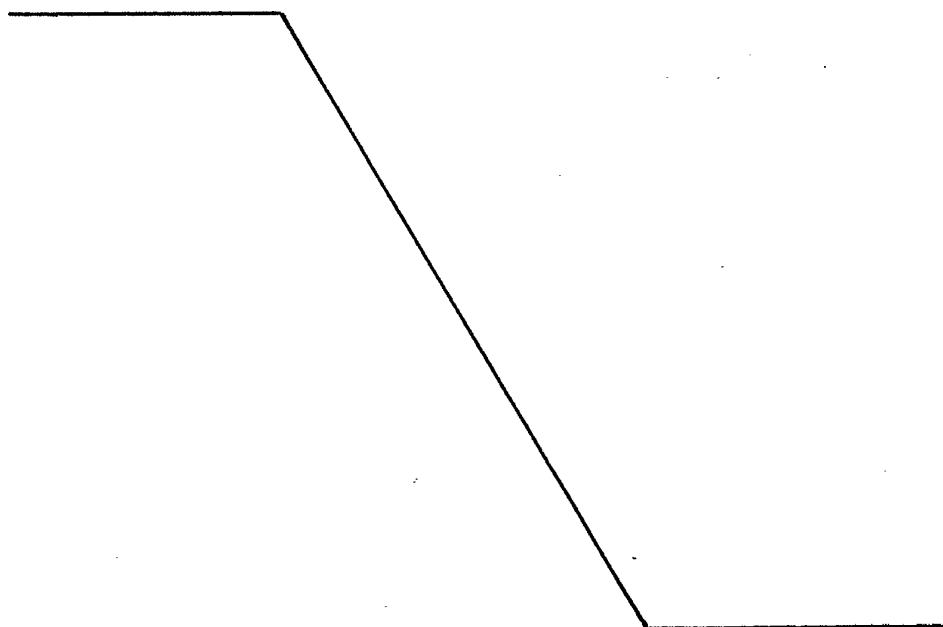
20.

Se puede también prever que la acción estimulante del NaAHDH posee un efecto favorable en los enfermos afectados de disminución de la libido, de estados depresivos. Es-

ta substancia es utilizable por todas las vías de administración. Las dosis eficaces por vía oral están comprendidas entre 80 y 1200 mg por día para el adulto. - - - - -

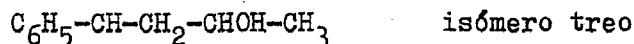
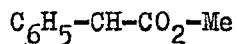
5. Resulta de lo que precede que cualesquiera que sean sus formas de administración, los nuevos medicamentos de acuerdo con la invención presentan con respecto a los psicoestimulantes anteriormente conocidos, numerosas ventajas y particularmente la de una actividad de estimulación incrementada y de una ausencia prácticamente total de efectos secundarios. - - - - -
- 10.

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de nuevos medicamentos psicoestimulantes, constituidos por una sal alcalina del ácido hidroxí-5-difenil-2,3-hexanoico - - - - -



5. representando Me un metal alcalino, - - - - -

el cual procedimiento está caracterizado porque en el curso de una primera etapa, se prepara el oxo-4-difenil-1,2 pentanocarbonitrilo por acción del cianuro de bencilo sobre la fenil-4buteno-3 ona-2, en un solvente ventajosamente consti-

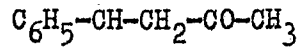
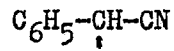
10. tuido por una mezcla etanol-hexano y en presencia de un catalizador ventajosamente constituido por potasa, porque en el curso de una segunda etapa se prepara el éster etílico del ácido oxo-5difenil-2,3 hexanoico en presencia de un ácido, porque en el curso de una tercera etapa, se saponifi-

15. ca el éster formado, después se transforma por hidrogenación la sal obtenida en una sal alcalina del ácido hidroxí-5difenil-2,3 hexanoico y porque en el curso de una cuarta etapa, la sal del ácido hidroxí-5difenil-2,3 hexanoico se separa por evaporación, filtración y doble cristalización.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-

~~3~~

racterizado porque el carbonitrilo - - - - -

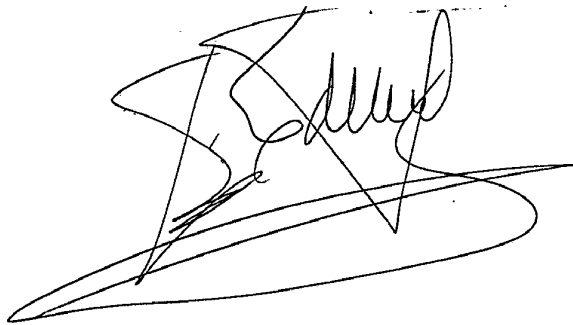


es directamente hidrolizado por un álcali en una sal alcali
na del ácido oxo-5difenil-2,3 hexanoico. - - - - -

5. 3.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS MEDI-
CAMENTOS PSICOESTIMULANTES". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la
presente memoria que consta de treinta hojas, foliadas y me
canografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, - 7 DIC. 1977
P. A. M. CURELL SUÑOL



mcm/maf.