

167

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

SINTESIS DEL SUCCINATO
ACIDO DE MIYANESIN

TESIS



PRESENTADA POR YOLANDA TRIPP G.
PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SINTESIS DEL SUCCINATO
ACIDO DE MYANESIN.



T E S I S

PRESENTADA POR YOLANDA TRIPP G.
PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO .

México, D. F. 1950.

A MIS PADRES
CARIÑOSAMENTE.

A TODAS AQUELLAS PERSONAS
QUE ME AYUDARON A REALIZAR
ESTE TRABAJO.

CAPITULOS.

- 1.- Prólogo.
- 2.- Antecedentes.
- 3.- Experimentación.
- 4.- Discusión.
- 5.- Resumen y Conclusiones.
- 6.- Bibliografía.

P R O L O G O

Por muchos años los hombres de Ciencia han trabajado buscando una droga que pueda substituir al curare, que teniendo una acción semejante presentara menos efectos indeseables.

El curare, extraído de algunas especies de *strychnus* fue usado por los indios de América del Sur para envenenar sus flechas. En el siglo XVI W. Raleigh lo llevo a Inglaterra, mas tarde (1850) iniciaron su estudio Pelouze y C. Bernard y el 1864 Preyer aislo la curarina que es el principio activo del curare.

El interés despertado por esta droga se debió a su acción relajante sobre los músculos; estas propiedades fueron observadas tambien en los esteres de la glicerina. Se observó que estas substancias eran capaces de producir parálisis en varias especies de animales, probablemente por de presión del sistema nervioso central. (1,2)

Recientemente Berger y Bradley (3, 4) encontraron que un éster de la glicerina denominado Myanesin era el más potente y seguro de un grupo de compuestos por ellos estudiados, después de someterlo a minuciosas pruebas farmacológicas y clínicas.

Han sido clinicamente comprobadas las ventajas de esta

droga teniendo por esto una grande aceptación entre las drogas modernamente usadas.

La droga ha sido usada por Mallison (6) en 112 casos para producir relajación muscular con resultados satisfactorios.

En la Gran Bretaña la Myanesina se utilizó como relajador muscular en diversos reportes al rededor de 10,000 casos usando la via endovenosa. (7 - a, b, c, d)

Stephen y Chandy (11) la han experimentado en enfermedades de el sistema nervioso, extrapiramidal.

En el tratamiento de la rigidez, espasticidad y temblores de los musculos la Myanesina ha sido igualmente satisfactoria. (8)

Por último Berger y Schwartz (12) acaban de publicar en Estados Unidos la aplicación de la Myanesina por via oral en el tratamiento de los desordenes hiperspásticos e hiperquinéticos. (10)

A N T E C E D E N T E S.

Estudios metabólicos (27) han demostrado que es muy pequeña la cantidad de myanesina libre y sin cambio que es excretada por la orina. Estudios recientemente terminados, realizados por dos grupos de investigadores que trabajan independientemente han podido poner en claro que el ácido B - (o - toloxy) láctico, en el que el grupo terminal de la Myanesina ha sido oxidado de $\text{CH}_2 - \text{O H}$ a $-\text{COOH}$ es el más importante producto metabólico de esta droga (28), (29). Este metabolito es el resultado de una detoxicación verdadera y esta desprovisto de propiedades paralizantes. (28). Pudiéndose concluir de esto que la presencia de un grupo alcohólico terminal es esencial para la actividad de la Myanesina.

La demostración de que la mayor parte de la molécula de Myanesina es inactivada por un rápido proceso de oxidación, nos sugirió la posibilidad de prolongar la acción de la Myanesina protegiendo el grupo hidroxilo terminal.

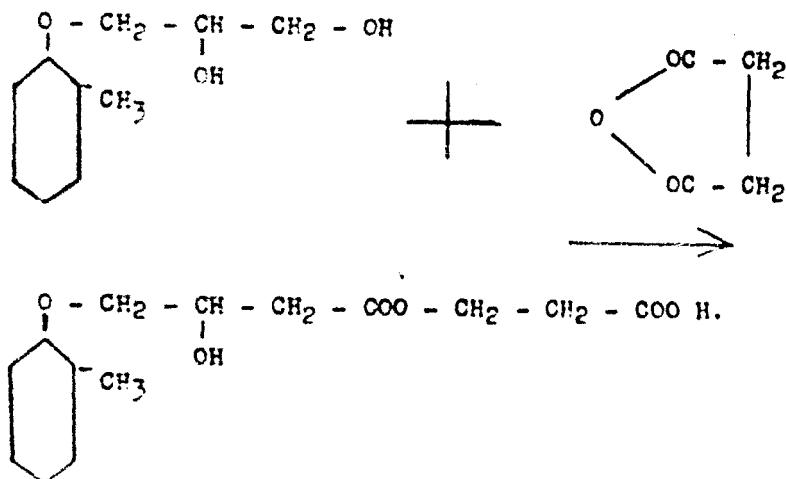
Este compuesto debía ser más soluble en agua que la Myanesina, de baja toxicidad y debería liberar Myanesina in - vivo

Este trabajo describe las propiedades químicas y far-

macolópicas de un compuesto que parece reunir las propiedades anteriores; el succinato ácido de Myanesina, cuya sal sódica es muy soluble en agua, libera in vivo myanesina libre. Este compuesto es menos tóxico que la myanesina y sus efectos son mas duraderos que la myanesina.

E X P E R I M E N T A C I O N .

El producto estudiado es obtenido mediante la siguiente reacción :-



La técnica que se siguió para la preparación del succinato ácido de myanesina es la siguiente :-

Se disolvió media mole de Myanesina (92g.) y media mole (50g.) de anhídrido succínico en 225c. c. de piridina calentando la mezcla 5 hs. en autoclave a una atmósfera de presión.

Los reactivos son enfriados, acidulados con HCL 3N y extraídos con éter, agregando unos 50 g. de carbón activado y se filtra. Este carbón tiene como objeto librar el

producto de materias oxidantes que dan a la substancia un color cafe rojizo y pudieran presentar reacciones indeseables.

El éter fue extraído con una solución de bicarbonato de sodio al 5%, lo que permite trasladar el succinato a la fase acuosa. Esta última se lavo después con pequeñas porciones de éter hasta que no quedo ninguna Mynesina sin extraer.

Acidificando esta solución de Mynesina sódica se precipitó el succinato como un aceite viscoso que se separa otra vez con éter.

Evaporando el solvente al alto vacio quedo el succinato como un líquido que no cristaliza.

Rendimiento 86% del teórico

Calculado para $C_{14}H_{18}O_6$

Encontrado Teórico

C = 58.76 59.56

H = 6.51 6.43

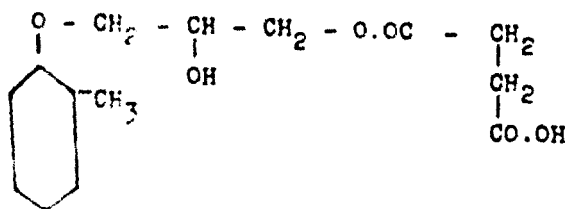
Equivalente de Neutralización

279.0; 279.5 282.3

Propiedades físicas y químicas.

Su fórmula se puede expresar:

Succinato ácido del 3 - (ortoloxyl) 2 propanodiol



Es un líquido de color amarillo claro, sin olor, soluble en éter, acetona, alcohol, benceno y cloroformo, ligeramente soluble en agua o éter de petróleo. Siendo muy estable en las condiciones habituales de temperatura luz y humedad.

Las soluciones pueden ser esterilizadas por calor o filtración (bujía Berkefeld) y son compatibles y miscibles con soluciones de cloruro de sodio.

F A R M A C O L O G I A .

La potencia y toxicidad del succinato ácido de Myanesina se probó en ratas, ratones y conejos.

Por inyección de una solución acuosa de la sal sódica con un pH de 7.0

En las ratas y ratones la inyección se hizo por vía intraperitoneal, presentándose primeramente parálisis del tren posterior, siendo completa dos minutos después de la inyección, la respiración fue tranquila, no se notó depresión cardíaca en el tiempo que duro la relajación.

La duración de la acción paralizante fué de 60 - 65 minutos, siendo completo el restablecimiento en 70 - 75 minutos.

En el conejo fué administrado por inyección endovenosa, (vena marginal de la oreja) se le inyectaron 200 mg. en solución acuosa (pH 7.0); la relajación muscular fue completa a los 2 minutos sin presentar convulsiones , la duración de la acción fué de 20 minutos con respiración normal

INCIDENCIA DE PARALISIS Y MUERTE EN RATONES DES
PUES DE LA ADMINISTRACION INTRAPERITONEAL DE VARIAS DOSIS
DE SOLUCIONES ACUOSAS DE SUCCINATO ACIDO DE MYA
NESIN Y MYANESIN

	Succinato ácido de Myanesin		Myanesin	
	<u>No. paralizado</u> No. usado	<u>No. que murió*</u> No. usado	<u>No. paralizado</u> No. usado	<u>No. que murió*</u> No. usado
mM/ Kgm.				
0.7	- - -	- - -	0/ 10	0/ 10
1.0	0/10	0/10	12/20	0/ 20
1.5	2/30	0/30	10/10	0/ 10
2.2	2/30	0/30	10/10	0/10
3.3	18/20	0/20	10/10	0/ 10
5.0	30/30	20/30	- - -	- - -

+ D P 50 2.7 ± 0.15 m M/Kgm. 0.96 ± 0.08 m M/Kgm.

+ D L 50 4.6 ± 0.3 m M/Kgm. 2.9 ± 0.3 m M/Kgm.

+

* Muertos después de 24 horas

+ Dosis paralizante 50 = Dosis que paraliza la
mitad del grupo.

+ Desviación Standard.

PRUEBAS PARA LA DETERMINACION DE LA DOSIS MINIMA CONVULSIONANTE
DE-ESTRICNINA

Rata	Peso	Estricnina	Convulsiones	Muerts	g/ Kg.de peso.
1	136 g.	0.0005 g.	+	+	0.00368 g.
2	135 g.	0.00025 g.	+	-	0.00185 g.
3	138 g.	0.00015 g.	-	-	0.00108 g.

D. M. C. = 0.00185 g/Kg.

PRUEBAS PARA LA DETERMINACION DE LA DOSIS MINIMA PARALIZANTE DE
M Y A N E S I N A.

Rata	Peso	Mjanesin	Relajamiento	g/ Kg de peso
1	175g.	0.0175g.	no hubo	0.100 g.
2	170g.	0.050 g.	Parcial	0.294 g.
3	140g.	0.056 g.	Total	0.400 g.

D. M. P. = 0.400 g/Kg.

DETERMINACION DE LA ACCION PROTECTORA DEL SUCCINATO ACIDO
DE MYANESIN SOBRE LA ACCION CONVULSIONANTE DE LA ESTRICNINA.

Rata	Peso	Myanesin	Estricnina	Relajamiento	Convulsiones
1	167 g.	0.066# g.	0.000317g.	Total	No hubo
2	155 g.	0.0620 g.	0.000294g.	No hubo	No hubo
3	150 g.	0.0600 g.	0.000285g.	No hubo	No hubo
4	150 g.	0.0600 g.	0.000285g.	Total	No hubo
5	120 g.	0.0480 g.	0.000228g.	Tren post.	No hubo
6	140 g.	0.0560 g.	0.000266g.	Tren post.	No hubo

N O T A . - La estricnina se inyectó después de cinco minutos de
inyectado el myanesin .

D I S C U S I O N .

Por numerosos trabajos se ha podido llevar al conocimiento que el punto fundamental de acción del curare es la unión mio-neural. Los frecuentes fenómenos tóxicos observados con el uso del clorhidrato de d-1-tubocurarina, se debe fundamentalmente a las diferentes respuestas que pueden presentarse con una misma dosificación. De ahí que cuando fueron publicados los trabajos iniciales de Berger y Bradley (4,5) sobre los ésteres de la glicerina, que producen la relajación muscular a través de un mecanismo nervioso diferente, el interés por esa serie de compuestos se ha desarrollado rápidamente.

El myanesin presenta muchas ventajas sobre el curare como ha sido tratado en muchos trabajos experimentales y clínicos, sin embargo presenta un solo defecto del orden práctico que restringe algo su uso; este defecto es la escasa solubilidad en agua del compuesto, ya que no se pueden preparar soluciones en concentración mayor de 1%. Para el uso clínico de la droga era necesario alcanzar concentraciones altas de la misma en el torrente circulatorio, y para ello fue necesario preparar soluciones de una concentración del 10%; dada la insolubilidad del myanesin se hizo indispensable recurrir a solventes miscibles con el agua para alcanzar esa concentración; esos solventes organicos fueron el glicol, propileno y el metanol. Habiéndose observado que la concentración que fue necesario poner de estos

solventes producía algunas reacciones en los enfermos a los que se les inyecta, tales como hemolisis ligera, hematuria, flebitis y trombo flebitis . Estos fenómenos fueron extraordinariamente impresionantes en las pruebas realizadas en lo conejos, ya que la solución les produjo una trombo flebitis tan intensa en la vena marginal de la oreja que presento una necrosis en toda la extensión de la zona que irrigaba dicha vena.

En los numerosos enfermos inyectados los fenómenos observados han sido muy escasos, esto se atribuye a que siempre se toman venas de mediano calibre y que conducen una cantidad de sangre suficiente para que los solventes no alcancen una concentración capaz de producir fenómenos irritativos, o quizá, a una menor susceptibilidad a estas substancias por las venas del hombre.

Siendo casi el único defecto que presentaba para su uso clínico el myanesin, pensamos en sintetizar un compuesto orgánico de myanesin soluble y que no produjera los fenómenos observados con el myanesin disuelto en glicol. El otro objeto era ver si al mismo tiempo se podía lograr proteger el grupo oxhidrilo terminal y en esta forma hacer mas uniforme y prolongar la acción de la myanesina. El compuesto con el que se hiciera la conjugación no debería aumentar la toxicidad de la myanesina y al producir la hidrolisis en el organismo debia de ser una substancia fácilmente metabolizada por el hígado y los tejidos,



Después de estudios de varias sustancias se escogió el ácido succínico por presentar ventajas sobre los otros compuestos. La síntesis del compuesto se realizó en la forma ya descrita en la parte experimental, habiéndose presentado en la forma de un líquido viscoso, amarillo claro, transparente. Los intentos que se hicieron para cristalizarlo resultaron inútiles.

La sal sódica del succinato ácido de myanesina es perfectamente soluble en agua en unas proporciones mayores que las requeridas para el uso clínico, las soluciones ligeramente hipertónicas en relación con la sangre y glóbulos rojos al ser inyectadas no producen reacción local ni general en el hombre ni en los animales.

La acción más sobresaliente del succinato ácido de myanesin es su acción protectora de la acción convulsionante de la estronina y por medio de ellas se pudo determinar el tiempo que tarda en producirse la hidrólisis en el organismo y la liberación del myanesin en forma activa.

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

1.- Se sintetizó el succinato ácido de myanesin por el método que describe.

El succinato ácido de myanesin libera in vivo myanesin libre, de manera uniforme prolongando en esta forma la acción del myanesin en el organismo, antes de que el grupo terminal oxhidrílico de la myanesina sea oxidado hacia ácido sufriendo inactivación.

2.- La sal sódica del succinato ácido de myanesin es soluble en agua, evitando los inconvenientes de las soluciones inyectables de myanesin (glicol etanol) que a veces producen reacciones hemolíticas: hematuria, flebitis y trombo flebitis en el trayecto que recorre la solución

3.- El succinato ácido de myanesin es de baja toxicidad no presentando peligro dentro de las dosis paralizantes ya descritas.

4.- La acción del succinato ácido de myanesin es substancialmente, la misma que el myanesin (células internunciales y centros nerviosos superiores) (24, 25) su acción es muy poco parecida a la del curare, su acción curariforme se observa solamente con dosis tóxicas.

5.- La ventaja de este compuesto de myanesin es fundamentalmente: - acción más uniforme y prolongada, toxicidad más baja que el myanesin. Esto puede explicarse por la forma uniforme en que es liberado del succinato ácido de my-

anesin, el mynesin pasando en esta misma forma al torrente circulatorio.

BIBLIOGRAFIA SOBRE EL MYANESIN (MYANESIN SANYN)

- 1.- Acción relajante de la myanesina.- Berger & Bradley, *Lancet*, Junio 18. 1947, pág. 97.
- 2.- Filippi, E. And. Rodolico L.; *Arch.; Farmacol. Sper.*, 11:1 1909.
- 3.- Gilbert, A. And Descomps, P. *Compt rend soc. Biol.* 69 : 145, 1910.
- 4.- Berger, F. M. Bradley, W. : *Brit J. Pharmacol.*, 1 : 265 -, 1946.
- 5.- Berger, F. M. and Bradley, W. *Lancet*, 252: 97, 1947.
- 6.- Mallison, F. B. : *Lancet* 1:98 (Jan 18) 1947.
- 7.- a) Turnbull, T. A. : *J. Roy. Nav. M. Serv.* 33:41 (jan) 1947.
b) Lyall, A. : *Glasgow M. J.* 28: 313, 1947.
c) Wilson M. B. and Gordon, H. E. ; *Lancet* 1:367 (March 6) 1948.
d) Davison, W. A. A. *Brit, M. J.* 1:544 (March 20) 1948.
- 8.- Ford and Against Myanesin, *Lancet* 1:487 (March 27) 1948.
- 9.- Schlesinger, E. B.; Drew A. L. and Wood b. : *Am. J. Med.* 4, 365.
- 10.- Schlesinger, Drew A. L. and Wood Hunter, A. R., and Waterfall, J. M. : *Lancet* 1:366 (March 6) 1948.
- 11.- Stephen, C. R., and Chandy, J. : *Cand, M. A. J.* 57:463 (Nov) 1947.
- 12.- Oral Myanesin in treatment of spastic and Hyperkinetic disorders. F. M., Berger, M. D. and R. P. Schwartz, J. A. M. A., Vol. 137 No 9 Pag. 772, 1948.
- 13.- Drug Houses, Ltd., London *Brit, J. Pharmacol.* 2, 241-5, 1947.

- 14.- The Toxicity and Muscular Effect of d-Tubocurarine Combined with Erithoidine, Myanesin or Evival. F. M. Berger M. D. and R. P. Schwartz M. D. Jour, of Pharm. and Ex. Therap., Vol. 93, No. 3 Pág. 362, Julio 1948.
- 15.- The Determination of 3-) (Ortholoxyl) - 1,2- Propenodiol (Myanesin) in body Fluids and Tissues, and Its Disappearance from the Blood Following Intravenous Injection in the Dog. Elwood Titus Stanley Wlick and Arthur F. Richardson, Jour, of Pharm. and Ex. Therap., Vol. 93, No. 2 pág. 129, June, 1949.
- 16.- Plasma levels and Urinary of injected Myanesin in dogs, James B. Wingsarden, Lauren A. Woods, and M. H. Seavers, Proc. Soc. Exptl Biol. Med. 66 256 - 60 (1947).
- 17.- El Mysnesin en estados Hiperquinéticos. A. R. Hunter y Joan M. Waterfall, Lancet, March 6 1948.
- 18.- Treviño Homero.- El uso del Myanesin como relajante muscular en la anestesia.- Reporte preliminar presentado a la Sociedad de Anestesiología de México.

Leal Toledo.- El Myanesin como relajante muscular en anestesia.- Tesis recepcional para obtener el Título de médico cirujano.- Escuela Médico Militar.
- 19.- Schlan L. y Unna R. K. - Some effects of Myanesin Psychiatric Patients, J. A. M. A. Vol. 140 No. 8 pág. 672 (1949).
- 20.- Churchill y Gammon, Effects of Myanesin upon Central Nervous System.- Am. Jour, of Med. Sc. 217, pág. 143 (1949).
- 21.- Torrens, Edward, Woos.- Myanesin in Tetanos, Jour, of Trop Med. And Hyg. London, Vol. 51, pág. 807 (1948) Lancet, 2. pág. 807.
- 22.- Guy M. Evertt and R. K. Richards, Observation on the alpha (orthocresol) ether of glicerol (Myanesin) - Archives International de Pharmacodynamie et de Therapie - Vol. LXXIX Fascicule IV 1- June 1949, pág 477.
- 23.- Harold E. Goldman and John Adriani - Menssement of patients with tetanus The Journal of the A. M. A. - Vol. 141, No.11 November 12, 1940.
- 24.- Elwood Henneman, Arnold Haplan and Klaus Unna .- Neurapharmacological Study on the effect of Myanesin (Tolserol) on motor systems. The Journal of Pharmacologie and Experimentel Theurapeuticas, Vol. 97. No. 3, November 1949.

- 25.- Elwood Henneman and Jean Scherrer - Effect of Dihydroxy (2 Methylphenoxy) propane (Myancein) on Experimental Spasticity in Cast.- The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 97 No. 3 November 1949.
- 26.- H. Killian und J. Maurath - Über Mysnesin zur Verbesserung der Entspannung der Marcose.- Deutsche Medizinische Wochenschrift 74 Jahrgang, No. 31/32, 12 August 1949.
- 27.- Morrison T. L. Saperstein P. Walker H-A. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. No. 68 339 1948.
- 28.- Riley R. F. and Berger F. M. Arch. Biochem. 20 159 - 1949.
- 29.- Greaves E. L. Elliott T. Jan Bradley W. Nature 162 - 257 1948.