



369299

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE C-07 A-01  
SUB CLASE C H

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus territorios y plazas de soberanía, a favor de:

PHARMA CHEMIE

entidad italiana, domiciliada en Viale Maino 20, Milán, Italia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO N-(ALFA-NAFTOXI-ISOBUTIRIL)-6-AMINOHEXANOICO".

- - - - -

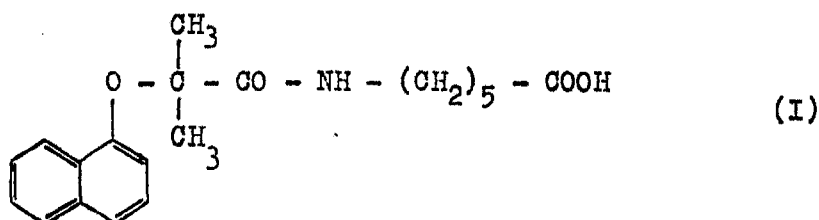
Inventor: Aldo Bertelli



MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de un nuevo derivado del ácido alfa-naftoxi-isobutírico que presenta en particular una acción colerética, antiolesterolémica y antiarterioesclerosa. - - -

El nuevo derivado preparado según la invención es el ácido N-(alfa-naftoxi-isobutíril)-6-aminohexanoico de fórmula:



10. Puede ser sglificado por reacción con bases minerales u orgánicas y la invención comprende igualmente la preparación de estas sales. Entre dichas sales, se citarán en particular las sales de sodio y de potasio. - - - - -

El procedimiento de preparación, según la invención, del nuevo derivado se caracteriza porque se hace reaccionar el ácido 6-aminohexanoico con el cloruro del ácido alfa-



naftoxi-isobutírico. - - - - -

5. La reacción se efectúa ventajosamente en solución acuosa en presencia de un carbonato o bicarbonato de metal alcalino. Se acidifica seguidamente la solución para precipitar el derivado deseado. - - - - -

El ejemplo no limitativo siguiente ilustra el procedimiento de la invención. - - - - -

EJEMPLO

(a) Preparación del ácido alfa-naftoxi-isobutírico.

10. En un matraz, se hacen reaccionar 20 g de alfa-naftol, 200 g de acetona, 19,5 g de cloroformo y 40 g de NaOH en pastillas. Después de haber calentado la mezcla a reflujo durante aproximadamente 4 horas, se enfría y se adiciona un volumen igual de agua. Se evapora seguidamente bajo vacío hasta eliminación de la acetona que no ha reaccionado y se acidifica con ácido sulfúrico diluido. Se obtiene así un precipitado que se filtra y disuelve en una solución de bicarbonato de sodio al 5%. Se calienta de nuevo y se filtra con carbón animal. - - - - -

20. Se acidifica de nuevo y, después de una nueva filtración, se seca el producto sólido obtenido. - - - - -

El ácido obtenido puede recristalizarse en presencia de lignina hasta la obtención de un producto cristalino blanco. P.F. 127-130°C. - - - - -



(b) Preparación del cloruro del ácido alfa-naftoxi-isobutírico. - - - - -

Se disuelven 2,3 g de este ácido en 50 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro y se adicionan 2 g de cloruro de tionilo. - - -

5. Se calienta a reflujo durante 2 horas. Se elimina el solvente por evaporación, y se toma de nuevo con benceno y se evapora otra vez. El producto bruto así obtenido, que se presenta en forma de un aceite verde, es utilizado directamente en la fase siguiente del procedimiento. - - - - -

10. (c) Reacción de condensación con el ácido 6-amino-hexanoico. - - - - -

Al cloruro de ácido bruto obtenido en (b), se adiciona, agitando enérgicamente, una solución de 1,2 moles de ácido 6-aminohexanoico disuelto en un medio de bicarbonato de sodio o de potasio. Se continua la agitación durante una hora y media a una temperatura de 50-60°C, después se filtra la solución alcalina sobre un filtro plegado, y se acidifica con ácido sulfúrico al 5%. - - - - -

20. Se deja enfriar agitando durante diez horas, se filtra de nuevo y se lava el producto sólido filtrado con agua. Se hace cristalizar seguidamente el producto con la ayuda de una mezcla benceno-lignina. Se obtiene así el ácido N-(alfa-naftoxi-isobutiril)-6-amino-hexanoico que es un producto cristalino blanco soluble en las soluciones de bicarbonatos. P.T. 110°C. - - - - -

25.



Análisis elemental: C = 69,95% H = 7,3% N = 4,08%.

Los ensayos toxicológicos y farmacológicos efectuados con el nuevo derivado obtenido por el procedimiento de la invención han mostrado que su toxicidad era pequeña y han puesto en evidencia una actividad colerética, anticolesterolemica y antiarterioesclerosa más potente y más favorable que la de los productos similares ya conocidos anteriormente en terapéutica humana. - - - - -

5.

Se darán a continuación, a título de ejemplo, algunos resultados del estudio farmacológico y toxicológico efectuado. - - - - -

10.

1ª) - Ensayos toxicológicos.

La DL<sub>50</sub> del ácido N-(alfa-naftoxi-isobutiril)-6-aminohexanoico es, por administración intraperitoneal, de 530 mg/kg en una rata y de 470 mg/kg en un ratón. - - - - -

15.

Por administración oral, la DL<sub>50</sub> es de 2,8 g/kg en la rata y de 2,4 g/kg en el ratón. - - - - -

La débil toxicidad del producto ha sido igualmente demostrada por los ensayos de toxicidad crónica. En la rata, se han podido administrar cada día durante 3 meses 50 mg/kg del producto sin que apareciera ningún signo de toxicidad. - -

20.

Los exámenes de la sangre, de la glicemia, de la eliminación urinaria, y los tests hepáticos se han revelado idénticos en los animales tratados y en los animales que sirven de testigos. - - - - -

25.



2ª) - Ensayos farmacológicos.

(a) Actividad colerética.

5. Si se inyectan por vía venosa 25 mg/kg del producto o si se administra a dosis de 75 mg/kg por vía oral, se obtiene, tanto en la rata como en el perro, un aumento de la coleresis que, comparada a la provocada por el ácido dehidrocólico es mucho más potente y más prolongada. Tal aumento se refiere a la eliminación tanto de los pigmentos biliares como del colesterol. - - - - -

10. (b) Actividad antiesteatósica.

La administración en la rata de 25 mg/kg por día del producto, inhibe la esteatosis hepática y la hipercolesterolemia causadas por la dieta esteatógena de Handler. - - -

(c) Actividad anticolesterolémica.

15. La administración por vía intraperitoneal de 100 mg/kg o, por vía oral, de 250 mg/kg del producto, inhibe la hipercolesterolemia provocada en la rata por la inyección intraperitoneal de 200 mg/kg de Tween. - - - - -

(d) Actividad diurética.

20. La diuresis, así como la natriuresis, se aumenta en la rata por la administración por vía oral del producto. - - -

Los resultados anteriores muestran que el nuevo derivado posee propiedades útiles en terapia humana en el campo de las afecciones hepatobiliares y arterioesclerosas. - - -



Puede ser administrado por vía oral, perenteral o rectal, en forma de comprimidos, jarabes, ampollas, supositorios, etc., en los cuales el principio activo está asociado a los vehículos y excipientes apropiados a estas formas farmacéuticas. - - - - -

5.

Se da en continuación, a título no limitativo, algunas fórmulas farmacéuticas del medicamento de la invención.

(a) Comprimidos que contienen de 0,025 a 0,05 g de derivado activo con el excipiente para comprimidos; - - - - -

10.

(b) Ampollas que contienen de 0,02 g a 0,04 g de derivado activo en un vehículo para solución inyectable; - -

(c) Jarabe que contiene de 0,1 a 0,2 g de derivado activo por 100 cm<sup>3</sup> de solución en un vehículo apropiado; - -

15.

(d) Polvo o granulados solubles en el agua con un excipiente conveniente; - - - - -

(e) Supositorios que contienen de 0,02 a 0,05 g de derivado activo en un excipiente para supositorios. - - - - -

Las dosis administrables en 24 horas varían según la aplicación terapéutica prevista. - - - - -

20.

Como media, la dosis es de 1 ó 2 comprimidos dos o tres veces por día, o bien 1 ó 2 ampollas por día, o bien 1 ó 2 cucharaditas de jarabe o de polvo o de granulado dos o tres veces por día, o bien 1 ó 2 supositorios por día. - - - - -

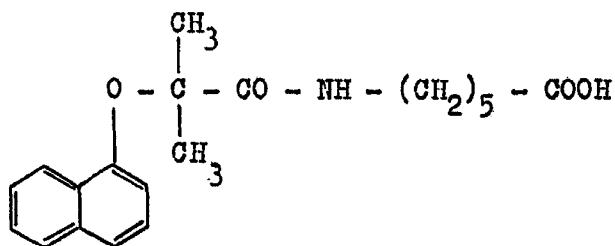


N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

5. 1.- Procedimiento de preparación del ácido N-(alfa-naftoxi-isobutiril)-6-aminohexanoico, de fórmula:



y de sus sales formadas con bases minerales u orgánicas, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido 6-aminohexanoico con el cloruro del ácido alfa-naftoxi-isobutírico. - -

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa la reacción en solución acuosa en presencia de un carbonato o bicarbonato de metal alcalino y se acidifica seguidamente la solución de reacción para precipitar el ácido deseado. - - - - -

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se salifica el ácido por reacción con una base mineral u orgánica. - - - - -



4.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL ACIDO H-  
(ALFA-NAFTOXI-ISOBUTIRIL)-6-AMINOHEXANOICO". - - - - -

Todo ello según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de nueve hojas foliadas y menografiadas por una sola de sus hojas.

BARCELONA, 28 JUN. 1969

P. A. M. CURELL SUÑOL

Por Poder  
Firmado: F. Cortijos