

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 SET. 1978

ES

NUMERO

466455

FECHA DE PRESENTACION

466455

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

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
Int. Cl. C07C 51/41, A61K 31/19			

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C // A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DE 6-CAPROLACTAMA".

71 SOLICITANTE (S)
LABORATORIOS VIÑAS S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Torrente Vidalet, 29 BARCELONA.

72 INVENTOR (ES)
D. Ramón Escolá Gallart, D. Antonio Buxadé Viñas y D. Agustín de la Fragua Castañeda.

73 TITULAR (ES)
LABORATORIOS VIÑAS S.A.

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la obtención de una sal del ácido N-acetil-amino-6 hexanoico, más conocido con el nombre de Acexámico. El Acido Acexámico se obtiene mediante la acetilación del Acido 6-amino hexanoico o de la 6-caprolactama con el anhídrido Acético.

El Acido ϵ -amino-caproico se conoce ampliamente por sus propiedades antifibrinolíticas; el derivado acetilado aumenta su acción farmacológica inicial.

10. El acexamato de Zinc, objeto de la presente invención, posee una serie de ventajas sobre las otras sales ya conocidas de sodio, calcio y magnesio.

15. Estas sales descritas presentan los inconvenientes de ser amargas o higroscópicas, por el contrario el Acexamato de Zinc es completamente insípido, lo cual facilita el proceso en fabricación de sus composiciones y además tampoco es higroscópico, por lo que no presenta problemas de elaboración o de limitación de las formas farmacéuticas.

20. Además se han podido encontrar unos nuevos efectos de interés farmacológico que posteriormente se exponen.

25. El nuevo producto está caracterizado por la fórmula $[\text{CH}_3 - \text{CONH} - (\text{CH}_2)_5 - \text{COO}]_2 \text{Zn}$ que constituye una novedad como principio activo y como aplicación terapéutica ya que consigue una acción antiulcerosa y una acción antiinflamatoria - antirreumática en animales de experimentación; esto constituye una novedad de interés ya que la mayor parte de productos antiinflamatorios-

-antirreumáticos presentan una acusada actividad ulcero-génica hasta el punto de estar en su mayoría contraindicados en enfermos con úlceras.

5. Algunos trabajos recientes exponen la utilidad del Zinc en el tratamiento de las úlceras gastroduodenales, en la artritis reumatoide, cicatrización, hipogonadismo, acrodermatitis enteropática, hipogeusia e hipoosmia, acné.

10. Por todo ello y por ser un bioelemento necesario, es un catión biológico adecuado para la administración en el hombre.

A continuación se detallan alguno de los estudios farmacológicos realizados.

15. La DI_{50} del Acesamato de Zinc es muy baja, los valores obtenidos mediante el método de Litchfield y Wilcoxon simplificado han sido los siguientes:

1. En ratones COPEL CD-1

20. - Vía Oral : 1.110 mg./Kg.
- Vía subcutánea : 1.065 mg./Kg.
- Vía I. Muscular : 985 mg./Kg.
- Vía Venosa : 479 mg./Kg.

2. En ratas Sprague Dawley.

25. - Vía Oral : 3.650 mg./Kg.
- Vía Subcutánea : 1.390 mg./Kg.
- Vía I. Muscular : 1.440 mg./Kg.
- Vía I, Peritoneal : 469 mg./Kg.
- Vía Venosa : 460 mg./Kg.

Para el estudio farmacológico de la acción antiulcerosa del Acesamato de Zinc se han realizado una serie de pruebas farmacológicas en comparación con el Farnesil ace

tato de Geranilo.

Los modelos experimentales han sido: Técnica de Shay, Técnica de la úlcera gástrica con prednisolona, Técnica de la úlcera gástrica con Fenilbutazona, Técnica de

5. Shay modificada.

Se ha podido comprobar que en animales de experimentación en Acexamato de Zinc posee una acción antiulcerosa muy superior al Farnesil acetato de Geranilo.

Para el estudio farmacológico de la acción del
10. Acexamato de Zinc sobre la artritis se ha utilizado el modelo de la artritis crónica provocada en ratas Sprague-Dawley mediante la inyección en pata de *Mycobacterium butyricum*.

Se ha podido comprobar la acción antiartrítica
15. del Acexamato de Zinc tanto curativa como preventiva.

El procedimiento de la presente invención se caracteriza por hacer reaccionar el Acido Acexamico con una sal de Zinc, en un disolvente o mezcla de disolventes polares, con preferencia agua.

La temperatura de reacción puede ser de 0-100°C,
20. de preferencia se emplea una temperatura de unos 70°C.

Dado que el compuesto formado es muy soluble en el medio de reacción conviene concentrar la solución hasta que empiece a precipitar el Acexamato de Zinc, o también
25. se puede llevar a sequedad total el medio de reacción y luego purificar convenientemente el Acexamato de Zinc.

Para facilitar la explicación se describen a continuación unos ejemplos de realización del proceso de la invención, con carácter ilustrativo y no limita-

tivo de la misma.

Ejemplo 1.

En un reactor de 1 litro provisto de agitación y baño se introducen 173 grs. de Acido Acexárico y 500 ml. de agua destilada.

Con agitación se calienta el baño a 70°C, y se van añadiendo poco a poco 34 grs. de Carbonato básico de Zinc. Después de 30 minutos de haber añadido todo el carbonato básico de Zinc, se filtra la solución en caliente.

Se deja en reposo durante 12 horas a una temperatura de + 4°C, con lo cual precipita el Acexamato de Zinc.

Se filtra el precipitado, lavándolo con acetona. Se seca a unos 80°C.

El Acexamato de Zinc se presenta como un polvo blanco cristalino muy soluble en agua.

Punto de fusión: 190-194°C.

Fórmula Empírica: $C_{16} H_{28} O_6 N_2 Zn$.

Peso Molecular: 409

Análisis elemental:

Cálculo: C = 46,94%, H = 6,84%, N = 6,84%,

Zn = 15,96%, O = 23,41%.

Hallado: C = 46,88%, H = 6,62%, N = 6,83

Zn = 15,90.

Ejemplo 2.

1,73 grs. de Acido Acexámico se disuelven en 25 ml. de agua destilada y se neutraliza con Hidróxido Sódico 0,5 N hasta pH 6, se añade a continuación 1,43 grs. de Sulfato de Zinc disuelto en 10 ml. de agua destilada,

la solución total resulte se concentre con ayuda de un rotavapor a un volumen aproximado de 10 ml., se deja enfriar se filtra en un gooch y se seca en estufa de aire a 80°C. durante 5 horas.

5. Se obtiene un sólido con las mismas características que el descrito en el ejemplo 1; que corresponde al Acexamato de Zinc.

Para uso terapéutico, El acexamato de Zinc, compuesto farmacológicamente activo de la presente invención
10. se administra normalmente como una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo esencial al menos el citado Acexamato de Zinc, sólo o asociado con un vehículo farmacéutico del mismo.

El vehículo farmacéutico empleado, puede ser,
15. por ejemplo, un sólido o un líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son: lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuate, aceite de oliva, agua y si-
20. milares.

Puede emplearse una amplia variedad de formas farmacéuticas así si se utiliza un vehículo sólido, la preparación puede prepararse en tabletas, colocarse en cápsulas de gelatina dura, polvos, gránulos, comprimidos,
25. etc.

Si se utiliza un vehículo líquido, el preparado puede tener forma de jarabe, emulsión, cápsula gelatina blanda, loción líquida estéril inyectable como ampolla, o suspensión líquida acuosa o no acuosa, etc.

También pueden emplearse vehículos mixtos y prepararse en forma de cremas, pomadas, supositorios, etc.

Las composiciones farmacéuticas se preparan por las técnicas convencionales en las que intervienen procedimientos tales como la mezcla granulación y compresión o disolución de los ingredientes según sea apropiado para la preparación que se desee.

El ingrediente activo estará presente en la composición en una cantidad efectiva. La vía de administración no está limitada pudiendo ser oral, parenteral tópica y rectal.

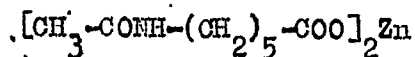
Pueden incluirse en la composición otros compuestos farmacológicamente activos.

= . =

15. N O T A

Descrito el objeto del presente invento lo que se declara nuevo y de propia invención comprende las reivindicaciones siguientes.

1. Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de 6-caprolactama esencialmente de la sal de cinc del ácido N-acetil-amino-6-hexanoico, de la fórmula



caracterizado por hacerse reaccionar una sal de cinc con ácido N-acetil-amino-6-hexanoico, conduciéndose la reacción en un medio disolvente polar.

2. Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de 6-caprolactama.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 páginas foliadas y

escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 30 de Enero 1978

p.a.

JAJME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

Ry