



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

|    |    |    |                       |    |    |
|----|----|----|-----------------------|----|----|
| 19 | ES | 11 | NUMERO                | 10 | AI |
|    |    | 21 | <b>468201</b>         |    |    |
|    |    | 22 | FECHA DE PRESENTACION |    |    |
|    |    |    | 22-3-78               |    |    |

468201

|    |              |           |         |    |         |
|----|--------------|-----------|---------|----|---------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32        | FECHA   | 33 | PAIS    |
|    | 31           | NUMERO    |         |    |         |
|    |              | 77 086 92 | 23-3-77 |    | Francia |

|    |                     |    |                             |    |                                   |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 51 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|    |                     |    | C07F/A61K                   |    |                                   |

|   |                        |
|---|------------------------|
| 64  | TITULO DE LA INVENCION |
| UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA TAURINA |                        |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 71                                      | SOLICITANTE (S) |
| LA COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE |                 |

|   |  |
|---|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE                   |  |
| Place. Lucien Auvert, 77001 MELUN, Francia. |  |

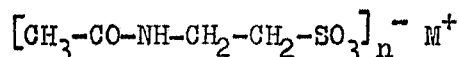
|   |               |
|---|---------------|
| 72  | INVENTOR (ES) |
| JEAN PEIRRE DURLACH, de nacionalidad francesa |               |

|    |              |
|----|--------------|
| 73 | TITULAR (ES) |
|    |              |

|                            |               |
|----------------------------|---------------|
| 74                         | REPRESENTANTE |
| D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU |               |

1 Esta invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la taurina con actividad neuromuscular reforzada.

5 Los compuestos de la invención están representados por la fórmula general:



donde M representa un metal alcalino o alcalino-térreo, de valencia n, siendo n igual a 1 ó 2, o bien el catión amonio cuaternario de una base orgánica nitrogenada.

10 Los cationes representados en la fórmula anterior por  $\text{M}^+$  son preferiblemente los que comunican a los compuestos de la invención propiedades neuromusculares reforzadas: es decir, por ejemplo, litio, cesio, rubidio, calcio y magnesio entre los metales alcalinos y alcalino-térreos o también el cinc y, entre las bases orgánicas nitrogenadas, la piridoxina, ajmalina, esparteína, etc.

15 Las sales de N-acetiltaurina presentan con respecto a la taurina propiedades nuevas y principalmente un poder de penetración celular mayor, lo que aumenta considerablemente las actividades neuromusculares de este aminoácido sulfónico. En efecto, la N-acetilación permite un aumento de la penetración celular de otros diversos compuestos orgánicos sulfurados: penicilamina, homocisteína o su tiolactona, por ejemplo, sin alterar su actividad biológica. Sin embargo, aunque la taurina ejerce efectos fisiológicos principales sobre el sistema nervioso, lo bastante importantes para que este aminoácido haya sido clasificado entre los neuromedadores o los neuromoduladores, estos efectos no pueden ser  
20  
25  
30 prácticamente observados nada más que por administración

1 "in situ" del aminoácido.

Por otra parte, la N-acetilación, proceso clásico de desintoxicación, disminuye efectivamente la toxicidad de diversos de estos compuestos sulfurados, como por otra parte  
5 de la cisteamina.

Entre las sales metálicas de la invención, es interesante la de potasio porque la taurina actúa sobre la permeabilidad membranaria manteniendo este ión en la célula; las de litio, cesio y rubidio ejercen efectos nerviosos centrales  
10 que permiten aumentar los efectos neurolépticos de la taurina; las sales de magnesio y de calcio actúan sobre la estabilidad de la membrana.

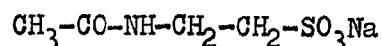
Entre las sales orgánicas de la invención, la piridoxina interviene en diversos estadios esenciales del metabolismo  
15 de la taurina y las diversas bases orgánicas que han sido fijadas sobre la acetiltaurina permiten incorporarles sus propiedades farmacodinámicas complementarias y sinérgicas.

Las sales de la invención se preparan de forma general por un procedimiento análogo al procedimiento de preparación  
20 del acetiltaurinato sódico de M. Teraoka; Hoppe-Seyler Zeitschrift für Physiologische Chemie 145, 242 (1925); es decir, por acción del anhídrido acético sobre la taurina en presencia de la base correspondiente a la sal que se desea obtener, a la temperatura de ebullición de la mezcla.

25 Los ejemplos dados a continuación ilustran el procedimiento de preparación de los compuestos de la invención.

EJEMPLO 1

Preparación del N-acetil-taurinato sódico



1 En un matraz de tres bocas de 4 litros de capacidad se  
introducen 1,5 litros de agua y después 64 g de sosa con agi-  
tación; se espera a que se produzca la disolución y después  
5 se añaden de una sola vez 200 g de taurina pura. A continua-  
ción se agrega a través de un embudo de decantación 1 litro  
de anhídrido acético, de manera que la temperatura no pase de  
70°C. A continuación se calienta durante 2 horas a reflujo y  
se concentra a vacío al máximo. Se transvasa el residuo lí-  
quido a una cápsula de porcelana y se seca a vacío durante  
10 4 horas a 100°C. Se muele el sólido obtenido y el polvo fino  
se suspende una vez en 1 litro de acetona y una vez en 1 li-  
tro de metanol. Se seca en estufa obteniéndose cristales de  
color blanco crema. Rendimiento: 66 %.

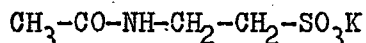
Análisis:

15 Calculado : Na, 12,17; N, 7,40 %

Encontrado: Na, 12,21; N, 7,51 %.

EJEMPLO 2

Preparación de N-acetil-aurinato potásico

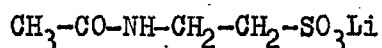


20 En un matraz provisto de agitación magnética se intro-  
ducen 5 g de taurina, 3 g de potasa en solución en 80 g de  
agua y 25 ml de anhídrido acético que se agregan lentamente.  
La temperatura asciende a 40°C. A continuación se calienta a  
reflujo durante 2 horas a 90°C. Se concentra la mezcla a va-  
cío intenso y el residuo se recristaliza dos veces en 500 ml  
25 de alcohol etílico al 95 % y se suspende en 200 ml de metanol  
caliente y después se seca. Se obtienen 7 g de un sólido blan-  
co, p.f. 212°C. Rendimiento: 60 %.

| 1 | <u>Análisis:</u> | <u>Calculado (%)</u> | <u>Encontrado (%)</u> |
|---|------------------|----------------------|-----------------------|
|   | C                | 23,41                | 23,42                 |
|   | H                | 3,93                 | 4,02                  |
|   | N                | 6,83                 | 7,08                  |
| 5 | K                | 19,02                | 19,11                 |

EJEMPLO 3

Preparación de N-acetil-aurinato de litio



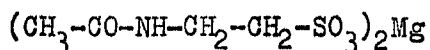
10 Se mezclan con agitación 5 g de taurina y 3,4 g de litina en 50 ml de agua. Después se añaden rápidamente 30 ml de anhídrido acético, se calienta durante 1 hora a reflujo, se concentra a vacío intenso y se recristaliza en una mezcla hidroalcohólica. Se obtienen cristales de color blanco crema. Rendimiento: 70 %.

| 15 | <u>Análisis:</u> | <u>Calculado (%)</u> | <u>Encontrado (%)</u> |
|----|------------------|----------------------|-----------------------|
|    | Li               | 4,04                 | 4,31                  |
|    | N                | 8,09                 | 8,21                  |

Valoración por  $\text{HClO}_4$ : 99 %.

EJEMPLO 4

20 Preparación de N-acetil-aurinato de magnesio



25 Se introducen 10 g de magnesia pura y 150 ml de agua y después 15 g de taurina y finalmente 150 ml de anhídrido acético. Se lleva a reflujo durante 1 hora, se concentra a vacío al máximo, se seca el sólido a vacío a  $100^\circ\text{C}$  durante 24 horas y después se suspende en 200 ml de metanol seco y caliente. Se obtienen unos cristales blancos. Rendimiento: 65 %.

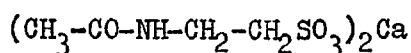
| 1 | <u>Análisis:</u> | <u>Calculado (%)</u> | <u>Encontrado (%)</u> |
|---|------------------|----------------------|-----------------------|
|   | Mg               | 6,73                 | 6,94                  |
|   | N                | 3,93                 | 3,81                  |

Valoración por EDTA: 102 %.

5

EJEMPLO 5

Preparación de N-acetil-taurinato de calcio



10

En un matraz de tres bocas de 500 ml se introducen 50 g de agua permutada, 25 g de taurina y 10 g de carbonato cálcico. Se calienta a 100°C, después se interrumpe la calefacción y se vierten 60 ml de anhídrido acético de forma que se mantenga un ligero reflujo. Al final de la adición, se calienta durante 2 horas a 105°C, se concentra a sequedad y se seca en estufa de vacío durante 16 horas a 120°C. Se suspenden 50 ml de ácido acético, se filtra y se lava tres veces con 50 g de acetona; se seca y se obtienen 17 g de un sólido blanco del 98 % de pureza, cuyo punto de fusión es superior a 250°C.

15

20

Se ha estudiado la toxicidad aguda de los compuestos de la invención por vía intraperitoneal en el ratón macho. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

25

La DL<sub>50</sub> por vía intraperitoneal, en el ratón macho, es de 3234 mg/kg para el N-acetiltaurinato potásico; 3875 mg/kg para el N-acetiltaurinato de litio; 1604 mg/kg para el N-acetiltaurinato de calcio; y 1709 mg/kg para el N-acetiltaurinato de magnesio.

30

La DL<sub>50</sub> por vía oral, en el ratón macho, es de 8170 mg/kg para el N-acetiltaurinato potásico; 6630 mg/kg para el N-acetiltaurinato de litio; 13.230 mg/kg para el N-acetiltaurinato de calcio y 17.400 mg/kg para el N-acetiltaurinato de magnesio.

1            Los productos de los Ejemplos 2, 3 y 4 han sido objeto de un estudio farmacológico y su actividad neuromuscular ha sido puesta en evidencia mediante los seis ensayos siguientes, en los cuales la taurina no presentaba ninguna actividad:

5

1º) El comportamiento de investigación del ratón fue estudiado mediante el ensayo de la "Plancha agujereada" (Boissier y Simon; Arch. Int. Pharmacodyn. 1964, 147 3-4).

2º) El estudio de la motilidad espontánea en el ratón ha sido efectuado utilizando el actímetro fotoeléctrico de Boissier.

10

3º) El estudio de la motilidad del ratón ha sido efectuado igualmente utilizando el actímetro fotoeléctrico de Boissier, después de la interacción anfetamina-acetiltaurinato según la invención: los ratones son tratados simultáneamente con 10 mg/kg (IP) de anfetamina dextrógira y con una dosis óptima de acetiltaurinato.

15

4º) Se ha efectuado un estudio de la hipotermia en el ratón, determinando la temperatura rectal de los ratones 30 minutos antes de la administración intraperitoneal del producto, en el momento de esta administración y al cabo de 30 minutos, 1 hora, 2, 3 y 4 horas después de la inyección del producto.

20

5º) El estudio de la hipotermia después de la interacción anfetamina-acetiltaurinato según la invención ha sido efectuado siguiendo el mismo protocolo que en el caso anterior en el ratón, siendo tratados los animales simultáneamente con 30 mg/kg (IP) de anfetamina dextrógira y con una dosis óptima del producto a ensayar.

25

30

1           6º) Igualmente se ha efectuado un ensayo de las actividades anorexígena y adípsica en la rata.

Los resultados del estudio farmacológico son los siguientes:

5           El N-acetil-taurinato de litio provoca en el ratón un aumento muy neto del comportamiento de investigación y de la motilidad en situación libre; un aumento de la agitación motora y un aumento de la excitación anfetamínica. Provoca igualmente en el ratón una hipotermia significativa suprimida completamente por la inyección de anfetamina simultáneamente con el producto; en la rata, provoca acciones anorexígena y adípsica muy netas (disminución muy sensible de la toma de alimento y de la bebida consumida).

10           Además, la toxicidad del catión litio en el N-acetil-taurinato de litio es significativamente reducida en relación con la toxicidad correspondiente en el carbonato de litio, cuerpo de referencia, como lo demuestra la tabla dada a continuación donde se encuentran las toxicidades por vía oral e intraperitoneal, en el ratón macho, del carbonato de litio y del N-acetil-taurinato de litio, en mg de litio/kg.

15

20

|                                | DL <sub>50</sub> en el ratón macho |                            |
|--------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
|                                | <u>Vía oral</u>                    | <u>Vía intraperitoneal</u> |
| Carbonato de litio             | 162 mg/kg                          | 88 mg/kg                   |
| 25 N-acetil-taurinato de litio | 266 mg/kg                          | 155 mg/kg                  |

El N-acetil-taurinato de potasio provoca un aumento del comportamiento de investigación en el ratón, no proporcional a la dosis, un ligero aumento de la agitación motora y una disminución de la excitación anfetamínica.

30           El N-acetil-taurinato de magnesio provoca en el ratón

1 un aumento de la agitación motora a dosis baja (100 mg/kg)  
y, por el contrario, una disminución muy neta de esta agi-  
tación a dosis alta (200 mg/kg). Provoca igualmente una dis-  
minución de la excitación anfetamínica y una disminución muy  
5 intensa de la temperatura rectal, máxima 2 horas después de  
la inyección del producto, siendo completamente suprimida  
esta acción por inyección simultánea de anfetamina; 1 hora  
después de la inyección.

10 El N-acetiltaurinato de calcio provoca en el ratón  
una disminución de la agitación motora a dosis baja (100 mg/  
kg), un aumento de la actividad exploradora, una disminución  
significativa de la temperatura rectal; por el contrario,  
no modifica ni la excitación ni la hipertermia anfetamínicas.

15 Para el empleo en terapéutica humana, los compuestos  
de la invención pueden presentarse en formas administrables:  
- por vía oral, como comprimidos, grageas, cápsulas, píldo-  
ras, soluciones, que contienen el producto activo a la do-  
sis unitaria de 0,30 a 1 g y, para las soluciones, de  
20 0,5 a 5 g por 10 ml, siendo la dosis a administrar diaria-  
mente de 0,30 a 10 g y preferiblemente de 1,5 a 2 g;  
- por vía parenteral, tal como soluciones inyectables acondi-  
cionadas en ampollas, conteniendo de 0,5 a 5 g de producto  
activo por ampolla;  
- por vía tópica, como lociones, cremas y pomadas.

25 Los compuestos de la invención se utilizan para el tra-  
tamiento de las afecciones neuromusculares.

30 El N-acetiltaurinato potásico puede utilizarse como  
estimulante musculo-miocárdico, principalmente en las arte-  
ritis. El N-acetiltaurinato de magnesio es útil en todas las  
indicaciones de la magnesioterapia, en especial como neuro-

1 sedante y en la epilepsia y como protector tisular, principalmente antianóxico y antiagregante.

5 El N-acetiltaurinato de calcio es útil en todas las indicaciones de la calciterapia, en especial como neurosedante y medicamento de la fatiga.

El N-acetiltaurinato de litio puede utilizarse en todas las indicaciones del litio, con menos riesgo de accidentes tóxicos y una mayor actividad neurotrópica.

10 La observación siguiente se da a título de ejemplo: el señor André V., de 32 años de edad, estaba siendo tratado desde hacía 7 años de una hiperexcitabilidad neuromuscular, con un rico cuadro de trastornos neurovegetativos. Presentaba fenómenos críticos de tipo de lipotimias, crisis de ansiedad con taquicardia paroxística. Había presentado cuatro crisis de gran mal epiléptico.

15 El electroencefalograma presentaba ondas lentas, el balance iónico era normal a excepción de una baja discreta (51 mg/litro) del magnesio eritrocitario.

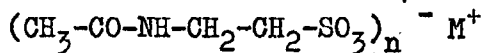
20 Los tratamientos anteriores que asociaban fenobarbital,  $\beta$ -bloqueadores y diversos tipos de magnesioterapia oral habían dado resultados parciales. Un tratamiento con N-acetiltaurinato de magnesio, asociado los diez primeros días a una perfusión venosa en suero glucosado isotónico de 1 g hasta la toma diaria regular de 1,5 g por vía oral (tres tomas de 0,5 g), condujo a una recuperación completa del estado general, principalmente con desaparición de los fenómenos críticos, comprobados con un retardo de 13 meses.

25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1

1.- Un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la taurina de fórmula:



5

donde M es un metal alcalino (con excepción del sodio) o alcalino-térreo, de valencia n, siendo n igual a 1 ó 2, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar anhídrido acético con taurina, en presencia de la base alcalina o alcalino-térrica correspondiente, a la temperatura de ebullición de la mezcla.

10

2.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizada porque se prepara un compuesto donde M es potasio y n es igual a 1, efectuando la reacción en presencia de potasa.

15

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto donde M es litio y n es igual a 1, efectuando la reacción en presencia de litina.

20

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto donde M es magnesio y n es igual a 2, efectuando la reacción en presencia de magnesia.

25

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto donde M es calcio y n es igual a 2, efectuando la reacción en presencia de carbonato cálcico.

30

6.- Se reivindica pro último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA TAURINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la

1 presente memoria descriptiva que consta de doce páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 22 de Marzo de 1978

5

BERNARDO UNGRIA  
p.p.



10

15

20

25

30