

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial

5 DIC. 1978

ES

NUMERO

469265

AI



ESPAÑA

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

FECHA DE PRESENTACION

28 APR 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
CI-1662	6 Mayo 1976	Hungría

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	458.794

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para la fabricación de derivados del ácido omega-aminoacilamido-sulfónico"

71 SOLICITANTE (S)

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría

72 INVENTOR (ES)

László Feuer, Árpád Furka, Ferenc Sebestyén, Anikó Horváth y Jolán Hercsel née Szepespataky

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

19 209-77 PG/Ny - Case 512 (division.)
EX-HU

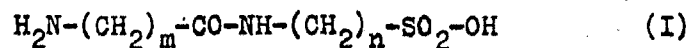
P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de CHINOIN GYÓGYSZER ÉS
VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., de nacionalidad húngara, domici-
5. liada en 1-5, Tó-utca, Budapest IV, Hungría, por "Procedimien-
to para la fabricación de derivados del ácido omega-aminoaci-
lamido-sulfónico", con prioridad de la solicitud húngara n.º
CI-1662 de fecha 6 Mayo 1976. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La invención se refiere a un procedimiento para la
fabricación de derivados del ácido omega-aminoacelamido-sul-
fónico de la fórmula general I - - - - -



en donde

m y n significan de manera independiente entre sí los núme-
15. ros 2 ó 3, - - - - -

así como de las sales de estos compuestos. - - - - -

De los compuestos arriba citados de la fórmula general I son nuevos los compuestos en los cuales $n = 3$. - - - -

5. Los compuestos según la invención presentan valiosos efectos farmacológicos o son valiosos productos intermedios que pueden utilizarse para la síntesis de sustancias biológica y farmacológicamente activas. - - - - -

10. De los compuestos según la invención, la gamma-aminobutiriltaurina y sus sales poseen de manera particular una importancia farmacológica. Estos compuestos disminuyen en ratas ya en dosis muy reducidas ($\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso de cuerpo) el nivel de la glucemia, aumentan el nivel de vitamina A en el suero y aumentan en el tejido pulmonar de embriones de gallina la cantidad de los iones de sulfato marcados incorporados. -

15. La fabricación del nuevo grupo de compuesto es substancialmente más sencilla y comprende menos etapas de síntesis que en el caso de la fabricación de amidas del ácido alfa-aminodicarboxílico debido a que no tiene que protegerse el grupo carboxilo que se encuentra en la posición alfa. - - - -

20. La característica estructural común de los compuestos de la fórmula general I estriba en que un ácido beta o gamma-aminocarboxílico, substituido en su caso en el grupo amino, está ligado a través de su grupo carboxilo por una ligazón de amida ácida a una alquilamina primaria, cuya cadena lateral de alquilo lleva en la posición beta o gamma un grupo

de carácter fuertemente ácido. - - - - -

Los compuestos de la fórmula general I y sus sales se fabrican según la invención porque compuestos de la fórmula general II - - - - -



5. o un derivado reactivo de los mismos - - - - -

en donde

R¹ está puesto por un grupo aralcoxicarbonilo, particularmente por el grupo C₆H₅-OH₂-O-CO-, y - - - - -

m tiene el significado arriba indicado, - - - - -

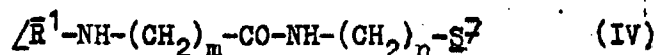
10. se hace reaccionar con compuestos de la fórmula general III - - - - -



en donde

n tiene el significado arriba indicado, - - - - -

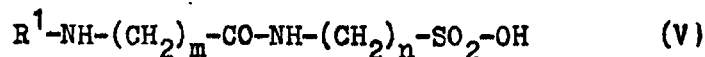
y los compuestos obtenidos de la fórmula general IV - - - - -



15. en donde

R¹, m y n tienen el significado arriba indicado, - - - - -

se oxidan, procediéndose a continuación a liberar los derivados de taurina obtenidos de la fórmula general V - - - - -



en donde

R¹, m y n tienen el significado arriba indicado, - - - - -

5. del grupo R¹ de protección mediante hidrólisis o hidrogenólisis catalítica, y los compuestos obtenidos se transforman en caso de desearse en sus sales o se liberan de sus sales. - -

10. Según el procedimiento de la invención puede procederse de tal manera que por ejemplo se acila cistamina con un derivado de ácidos beta- o gamma-aminocarboxílicos. En la acilación de la cistamina también existe la posibilidad de elegir entre diversos métodos de acoplamiento; así, por ejemplo, son igualmente adecuados el método de los ésteres activos y el método del anhídrido mezclado. El compuesto obtenido en el acoplamiento se transforma con peróxido de hidrógeno o perácidos, rompiéndose oxidativamente la ligazón de disulfuro. Después de separar a continuación el grupo de protección, se obtiene el compuesto de la fórmula general I. - - - - -
- 15.

20. Para demostrar los efectos farmacológicos de los compuestos según la fórmula general I, se efectuaron los ensayos que se indican a continuación. - - - - -

La influencia sobre el nivel de la glucemia mediante la gamma-aminobutiriltaurina

Control:	105 mg%
gamma-aminobutiriltaurina	91 mg%

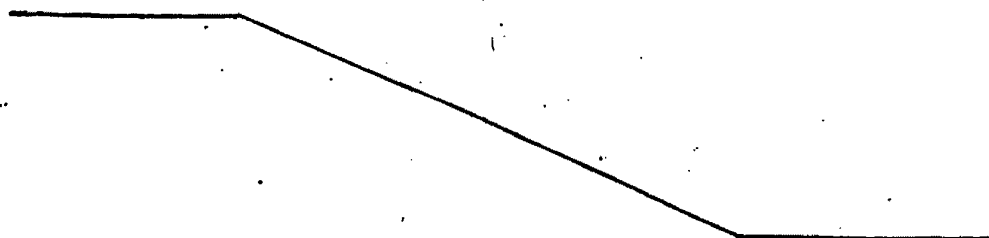
5. La significancia se encontraba en este caso en $P < 0,05$. En el experimento se utilizaron para cada grupo 20 ratas, las cuales dejaron de alimentarse durante 18 horas antes del experimento. La dosis era de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso de cuerpo y se administró durante 4 días en forma de solución por vía peroral. -----

La acción incrementativa de la gamma-aminobutiriltaurina sobre el nivel de vitamina A

Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	0	5	1	0,3	0,1	0,05	0,01	0,005
Efectos ⁺)								
Vitamina A ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	9,0	11,5*	11,0*	12,0*	15,5*	14,4*	14,5*	14,5*

* Significancia $P < 0,01$

15. Para el experimento se emplearon por cada grupo 20 ratas Wister machos con un peso de 200 g. El tiempo de observación fue de 6 días. -----



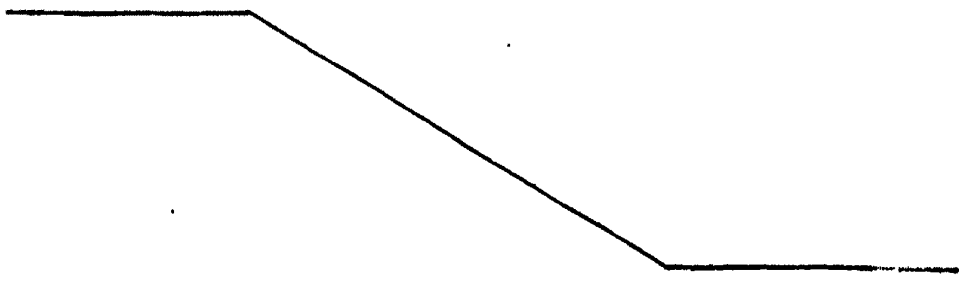
Los efectos de la gamma-aminobutiriltaurina sobre el nivel de silicio de la sangre

	Silicio (mg/g de sangre)					
	0 h	5º día	7º día	13º día	20º día	40º día
Control	0,110 ±0,006	0,100 ±0,010	0,130 ±0,015	0,134 ±0,012	0,150 ±0,010	0,160 ±0,021
Grupo I 5 µg/día	0,100 ±0,001	0,140 ±0,005	0,152 ±0,003	0,180 ±0,002*	0,310 ±0,008***	0,310 ±0,010***
Grupo II 10 µg/día	0,100 ±0,004	0,164 ±0,003	0,156 ±0,004	0,195 ±0,010*	0,354 ±0,100***	0,350 ±0,013***

*Significancia P < 0,01

***Significancia P < 0,001

Los resultados son significativos a partir del 13º día con P < 0,01, y a partir del 20º día con P < 0,001. Los experimentos se efectuaron con conejos con un peso de 2,5-3 Kgs. La substancia activa se administró oralmente en la cantidad señalada en la tabla. El silicio fue determinado según el método de Gaubatz (Klin. Wochenschrift 14, 1753 (1953)). Para este fin se tomaron muestras de sangre de 5 ml de la vena de la oreja de los animales.



La acción conjunta de la gamma-aminobutiriltaurina y de la vitamina A sobre la acción desencadenante de granuloma por alodón implantado

D o s i s

	Vitamina A (local)	Substancia activa (local)	Substancia activa (oral)	Peso del granuloma seco
	mg	µg	µg/día	mg
I. Control	-	-	-	51 ± 3,1
II. Control + disolv.	-	-	-	53 ± 5,6
III. Tratado	2	-	-	61 ± 6,1
IV. Tratado	2	0,1	-	64 ± 6,2
V. Tratado	-	-	0,1	74 ± 7,0
VI. Tratado	2	-	0,1	91 ± 15,0

La vitamina A utilizada procedía de Hoffman la Roche. Las diferencias son significativas del modo siguiente: Entre el grupo II y III $P < 0,05$, entre el grupo II y V $P < 0,001$, entre el grupo V y VI $P < 0,01$. - - - - -

5. La formación del granuloma se ensayó en ratas Sprague-Dawley machos con un peso de 110-120 g según el método de Lee y otros (Pharm. Sci. 62, 895 (1973)). Los tampones implantados subcutáneamente dorsolateralis se extrajeron al cabo de 10 días y se secaron a 65°C hasta obtener un peso constante. - - - - -
- 10.

El procedimiento se describe a continuación más de

talladamente mediante ejemplos, pero sin estar limitado a los mismos. -----

Ejemplo 1

- 1,30 g (5,5 mmol) de ácido N-carbobenzoxi-gammiH-ami
nobutírico (J. Org. Chem 24, 863 (1959)) se disuelven en 20
5. ml de acetonitrilo absoluto. La solución se enfría con exclu-
sión de la humedad del aire a -15°C. A continuación se añaden
gota a gota bajo agitación 0,77 ml (5,5 mmol) de trietilamina
absoluta y a continuación 0,77 ml (5,5 mmol) de isobutiléter
del ácido clorofórmico. La mezcla se agita a -15°C durante 40
10. minutos y a continuación se mezcla con 1,4 ml (10 mmol) de
trietilamina, luego con 1,125 g (5mmol) de cistamina-dihidro
cloruro y finalmente con 10 ml de acetonitrilo absoluto frío.
La mezcla se agita a -15°C durante 2 horas, y a continuación
a la temperatura ambiente interior durante 4 horas. Cuando se
15. ha terminado el tiempo de reacción, la mezcla se evapora a
30°C bajo vacío. El residuo se mezcla bajo enfriamiento y agi-
tación con 10 ml de agua fría como el hielo. La mezcla se eva-
pora a 35°C nuevamente bajo vacío. El residuo se introduce
conjuntamente con 10 ml de agua y 20 ml de etilacetato en un
20. embudo separador. La fase orgánica se extrae primero con 15
ml de agua, luego con 2 x 15 ml de solución de carbonato sódico
al 5%, después nuevamente con 2 x 15 ml de agua, a conti-
nuación con 2 x 15 ml de ácido clorhídrico y finalmente con
2 x 15 ml de agua. Luego se seca la fase orgánica sobre sulfa-
to sódico anhidro y se evapora bajo vacío a 30°C para el resca-
25. do. El residuo se disuelve en 5 ml de ácido acético glacial.

5. A la solución se adiciona gota a gota con refrigeración de hielo la mezcla recién preparada de 5 ml de peróxido de hidrógeno al 30% y 15 ml de ácido acético glacial. Cuando ha terminado el adicionamiento, se quita la refrigeración, se agita la mezcla de reacción todavía durante 2 horas a la temperatura ambiente interior y luego se evapora a 30°C bajo vacío. El producto oleoso se seca en el desecador primero sobre pentóxido fosfórico y después sobre hidróxido potásico sólido. Se obtienen 1,41 g (82%) de N-carbobenzoxi-gamma-aminobutiriltaurina.

10. Ejemplo 2

15. La N-carbobenzoxi-gamma-aminobutiriltaurina obtenida se disuelve en 10 ml de agua y se hidrogena en la presencia de 100 mg de carbón paladio activo al 10% durante 2 horas. La solución se filtra y luego se evapora a 35°C bajo vacío. El producto bruto se recristaliza con una mezcla de agua y acetona preparada en una proporción de volumen de 1:10. Se obtienen 0,798 g (76%) de gamma-aminobutiriltaurina. La sustancia se funde a 247°C. -----

20. El espectro IR registrado en KBr presenta las siguientes bandas características: =NH (amida) 3325, -NH₃⁺ 1200-2500, =CO (amida) 1647, =NH 1550, -SO₃⁻ 1175, 1041, SO₃⁻ 590 cm⁻¹. -----

Análisis para C₆H₁₄N₂O₄S (M = 210,25)

Calculado : C 34,27% H 6,71% N 13,23% S 15,25%

Encontrado: C 34,30% H 7,10% N 12,83% S 14,90%

Ejemplo 3

5. A 3,23 g de N-carbobenzoxi-gamma-aminobutiriltaurina se adicionan 10 ml de ácido acético glacial y 15 ml de una solución de ácido bromhídrico acidificada con ácido acético glacial, la cual contiene 3,3 mol/litro de ácido bromhídrico. La mezcla se deja reposar durante 2 horas a la temperatura ambiente interior y luego se evapora a 35°C bajo vacío. El residuo oleoso se machaca varias veces con éter y la solución etérea se separa por decantación. El producto se seca en el desecador sobre hidróxido potásico sólido. El producto oleoso se disuelve en 2 ml de agua y se precipita con 20 ml de acetona. El producto bruto se recristaliza de una mezcla de agua y acetona preparada con una proporción del volumen de 1 : 10. Se obtienen 1,89 g de gamma-aminobutiriltaurina. En relación con la sustancia inicial taurina, esto equivale a un rendimiento del 90%. - - - - -
- 10.
- 15.

Ejemplo 4

20. De 1,35 g de N-carbobenzoxi-beta-alaniltaurina se separa el grupo de protección según el modo descrito en el ejemplo 3. El producto bruto se recristaliza de una mezcla de agua y acetona preparada en una proporción de volumen de 1:9. Se obtienen 0,745 g de beta-alaniltaurina. En relación con la

substancia inicial taurina, esto equivale a un rendimiento del 76%. Punto de fusión: 207-209°C. - - - - -

El espectro IR registrado en KBr presenta las siguientes bandas de absorción características: - - - - -

5. =NH (amida) 3315, 3300, $-\text{NH}_3^+$ 3200-2600, =CO (amida) 1681, 1648, $-\text{NH}_3^+$ 1648, =NH (amida) 1563, 1540, $-\text{SO}_3^-$ 1185, 1034, $-\text{SO}_3^-$ 540, 535 cm^{-1} . - - - - -

Ejemplo 5

10. De 1,35 g de N-carbobenzoxi-beta-alaniltaurina se separa el grupo de protección según el modo descrito en el ejemplo 2. El producto bruto se recristaliza de una mezcla de agua y acetona preparada en una proporción de volumen de 1:9. También puede recristalizarse de etanol al 80%. Se obtienen 0,785 g (80%) de beta-alaniltaurina. - - - - -

15. Ejemplo 6

20. 1,38 g de N-carbobenzoxi-beta-alanil-homotaurina se liberan del grupo de protección según el modo descrito en el ejemplo 3, mediante ácido bromhídrico acidificado con ácido acético glacial. El producto bruto se recristaliza de una mezcla de agua y acetona preparada con una proporción del volumen de 1:9 o de etanol al 80%. Se obtienen 0,75 g. (71%) de beta-alanil-homotaurina. El producto se funde a 205-207°C. - -

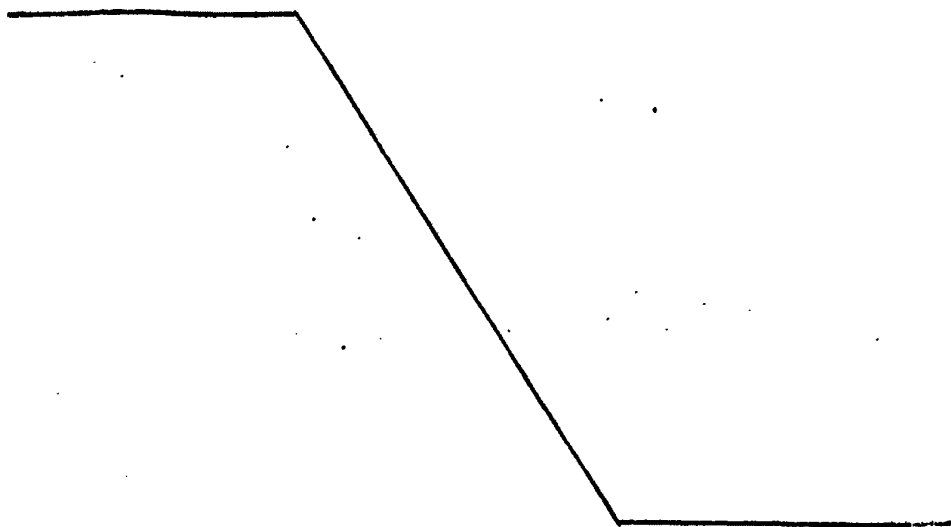
El espectro IR registrado en KBr presenta las siguientes bandas de absorción características: - - - - -

5. =NH (amida) 3338, 3305, -NH_3^+ 3200-2600, =CO (amida) 1681, 1669, -NH_3^+ 1638, =NH (amida) 1538, 1545, -SO_3^- 1190, 1043, -SO_3^- 530 cm^{-1} . - - - - -

Ejemplo 7

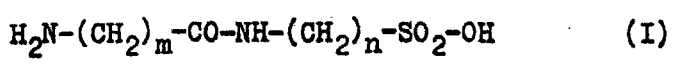
10. De 1,38 g de N-carbobenzoxi-beta-alanil-homotaurina se separa el grupo de protección mediante hidrogenación catalítica según el modo descrito en el ejemplo 2. Se obtienen 0,808 g (77%) de beta-alanil-homotaurina. - - - - -

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 para la fabricación de derivados del ácido omega-aminoacilamido-sulfónico de la fórmula general I - - - - -



5. en donde

m y n significan de manera independiente entre sí los números 2 ó 3, - - - - -

así como de las sales de estos compuestos, caracterizado por que compuestos de la fórmula general II - - - - -

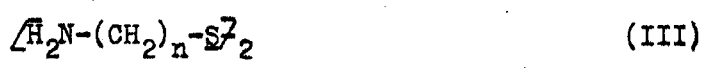


10. o un derivado reactivo de los mismos, - - - - -

en donde

R¹ está puesto por un grupo aralcoxicarbonilo, particularmente por el grupo C₆H₅-CH₂-O-CO- y - - - - -
m tiene el significado arriba indicado, - - - - -

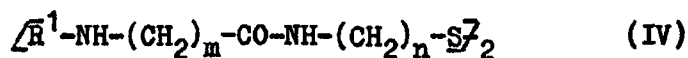
15. se hace reaccionar con compuestos de la fórmula general III -



en donde

n tiene el significado arriba indicado, - - - - -

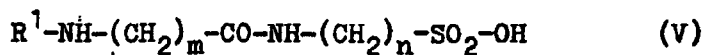
y los compuestos obtenidos de la fórmula general IV - - - -



en donde

5. R¹, m y n tienen el significado arriba indicado - - - - -

se oxidan, produciéndose a continuación a liberar los derivados de taurina obtenidos de la fórmula general V - - - - -



en donde

R¹, m y n tienen el significado arriba indicado, - - - - -

10. del grupo R¹ de protección mediante hidrólisis o hidrogenólisis catalítica, y los compuestos obtenidos se transforman en caso de desearse sus sales o se liberan de sus sales. - - - - -

15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la fabricación de gamma-aminobutiriltaurina y sus sales, caracterizado porque como compuestos iniciales se utilizan ácido N-carbobenzoxi-gamma-aminobutírico y cistamina. - - - - -

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la fabricación de beta-alaniltaurina y sus sales, caracterizado porque el grupo de protección se separa de la N-carbobenxoxi-beta-alaniltaurina mediante hidrólisis o hidrogenólisis catalítica. -----

5.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la fabricación de beta-alanil-homotaurina y sus sales, caracterizado porque el grupo de protección se separa de la N-carbobenxoxi-beta-alanil-homotaurina mediante hidrólisis o hidrogenólisis. -----

10.

5.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DEL ACIDO OMEGA-AMINOACILAMIDO-SULFONICO". -----

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

15.

MADRID 28 ABR. 1978
P. A. M. EURELL SUÑEZ

