

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

476812

19 ES	11 NUMERO	10 A1
21	476.812/4	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	12 enero 1.979	

PATENTE DE INVENCION

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

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
24587 A/78	15 junio 1.978	Italia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C01C	

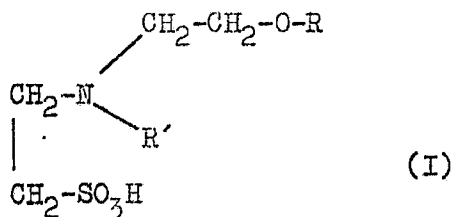
54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA TAURINA.

71 SOLICITANTE (S)
LABORATORIO CHIMICO FARMACEUTICO CAUSYTH s.p.a.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Vía Serio, 6 - Milano - ITALIA.
72 INVENTOR (ES)
Raffaele Passoni y Vittorio Camboni, ambos de nacionalidad italiana.
73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante.
74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1

La invención tiene por objeto una serie de derivados de la taurina de fórmula general (I)

5



10

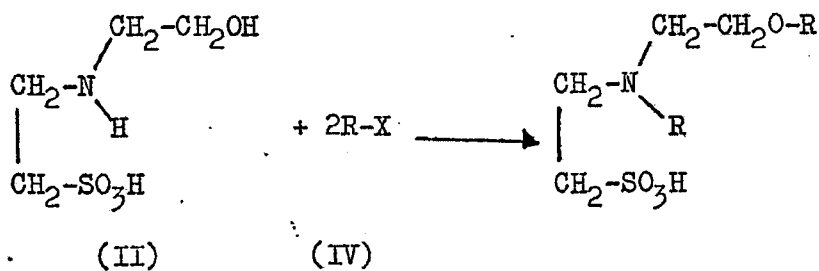
en la que R y R' representan un resto acílico del ácido nicotínico, del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoílico o del ácido acetilsalicílico, mientras que R' puede también representar un resto -CH₂-CH₂-O-R, donde R tiene los significados anteriormente precisados.

15

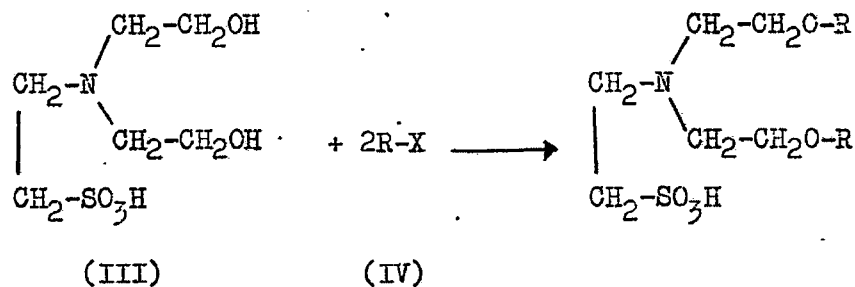
La invención se refiere además, a los procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Uno de dichos procedimientos consiste en tratar la monoeta-noltaurina (II), o la dietanoltaurina (III), con un derivado activado (IV) (halogenuro, ésteres, anhídrido mixto) de los ácidos nicotínico, 3,4,5-trimetoxibenzoico o acetilsalicílico, según el esquema representado a continuación:

20



25



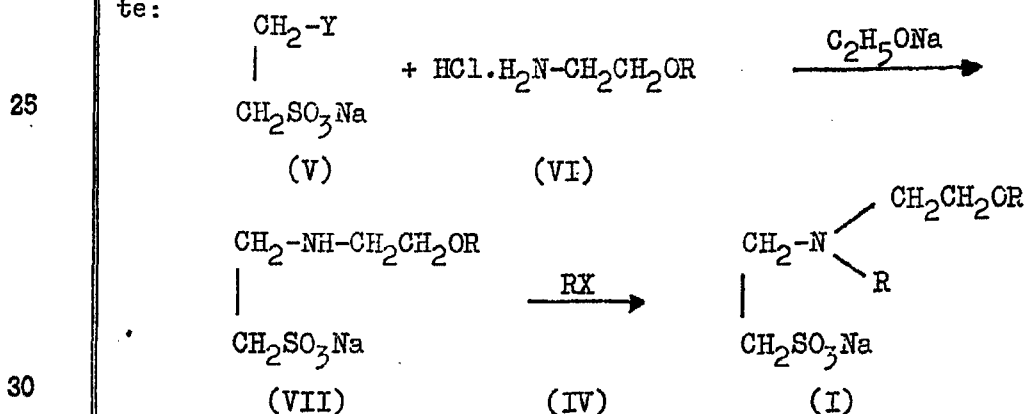
30

1 donde R tiene los significados anteriormente precisados,
 mientras X representa un átomo de halógeno (normalmente clo-
 ro), o bien un resto alcoxílico (metoxilo, etoxilo), o bien
 un resto alcoxycarboniloxi (normalmente un resto -O-CO-OC₂
 5 H₅).

Las reacciones se realizan en las condiciones ge-
 neralmente adoptadas para las acilaciones de compuestos de
 carácter alcohólico y/o amínico. Así, en el caso -más fre-
 cuente- en que X representa un átomo de cloro, la acilación
 10 se efectúa en presencia de una base terciaria, como trieti-
 lamina o piridina.

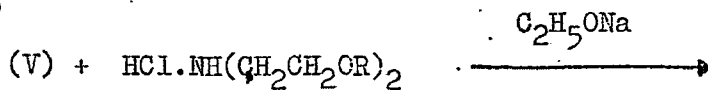
Según otro procedimiento de preparación, se hace
 reaccionar un compuesto de fórmula (V) con el clorhidrato
 (u otra sal) de una β -aciloxi etilamina de fórmula general
 15 (VI) en presencia de un aceptor de ácidos, por ejemplo etó-
 xido de sodio; el compuesto intermedio así obtenido (VII)
 puede, por consiguiente, ser acilado en el nitrógeno con un
 derivado activo (IV). Análogamente, compuestos de fórmula
 (V) se puede hacer reaccionar con un clorhidrato (u otra sal)
 20 de una di-(β-aciloxi) etilamina (VIII) en presencia de un
 aceptor de ácidos, por ejemplo, etóxido de sodio.

El procedimiento se ilustra por el esquema siguien-
 te:



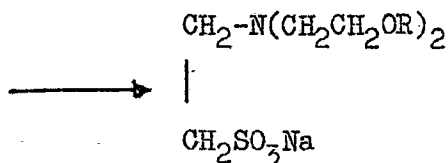
1

o bien,



(VIII)

5



(I)

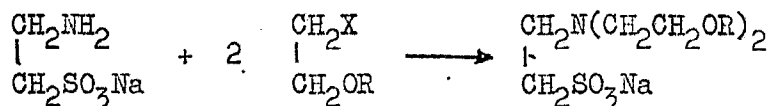
10

donde R y X tienen los significados ya precisados, mientras Y es un grupo saliente, por ejemplo, cloro, bromo, O-tóxilo etc.

15

Por último, los compuestos de fórmula general I pueden, también, obtenerse por reacción de la sal sódica de la taurina con un compuesto de fórmula general (IX), según el esquema:

20



(IX)

(I)

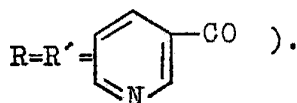
donde R y X tienen los significados arriba precisados.

Los ejemplos que se dan a continuación ilustran el método de la invención sin, no obstante, limitarlo.

25

EJEMPLO 1

N-nicotinoil-N-(2-nicotinoiloxi)etil-taurina (fórmula I, con



30

a) N-(2-hidroxi)etil-taurina (fórmula II).

1 Una solución de 315 g. de bromoetanosulfonato de
sodio (Síntesis Orgánica, Vol. Coll. II, p. 558) y de 450 g.
de etanolamina en 2 litros de agua se calienta a 60-70°C
durante 30 minutos. Se destilan a continuación, a vacío, el
5 agua y la etanolamina en exceso, y se disuelve el residuo
en 250-270 ml. de agua. Se añaden 2,2 litros de ácido clor-
hídrico concentrado y se tiene la solución en el frigorífi-
co durante 15-20 horas. Se filtra con bomba el cloruro só-
dico precipitado y se reconcentra la solución hasta obtener
10 un aceite viscoso, que es diluido con 60 ml. de agua; se
añade, después, etanol (aproximadamente 500 ml.) para pre-
cipitar el producto de la reacción. Después de una noche en
el frigorífico la precipitación es casi completa. Se filtra
con bomba el producto obtenido; se obtienen alrededor de
15 130-140 g. de sustancia cristalina, con un punto de fusión
de 180-183°C.

Análisis elemental:

calc. % : C = 28,40; H = 6,60

enc. % : C = 28,70; H = 6,70

20 b) N-nicotinoil-N-(2-nicotinoiloxi)etil-aurina.

35 g. de N-(2-hidroxi)etil-aurina, obtenida como
anteriormente se indica, se introducen en 100 ml. de piri-
dina; lentamente, y bajo agitación se añaden, después, 75 g.
de clorhidrato del cloruro de nicotinoilo, finamente pulve-
25 rizado. La temperatura sube espontáneamente, pero no debe
superar los 80-85°C. Cuando la temperatura comienza a bajar
se calienta la solución durante una hora a 80-85°C, después
se enfría. La solución viscosa se diluye con 100 ml. de
30 etanol, se lleva el pH hasta 3,5 añadiendo ácido clorhídri-
co concentrado, se añaden otros 500 ml. de etanol y se deja

1 estar la solución en el frigorífico. Después de 24 horas
se filtra con bomba el producto deseado; se obtienen unos
50 g. de N-nicotinoil-N-(2-nicotinoiloxi)etil-aurina, con
punto de fusión 175-176°C. El producto puede ser purifica-
5 do mediante disolución en la mínima cantidad de agua y re-
precipitación con etanol.

El análisis elemental da los resultados siguientes:

%calculado : C = 50,65; H = 4,52

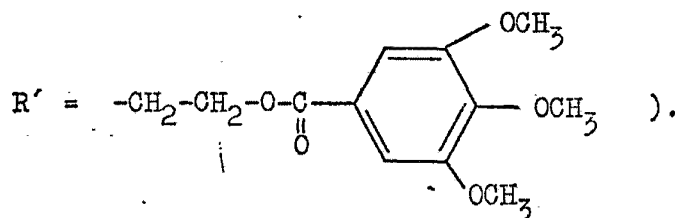
%encontrado : C = 50,82; H = 4,48

10 Los datos de los espectros infrarrojo y de resonancia
magnética nuclear confirman la naturaleza del producto
obtenido.

EJEMPLO 2

N,N-di [2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)etil] -aurina

15 (fórmula I, con R = 3,4,5-trimetoxibenzoilo) y



20 a) N,N-di(2-hidroxi)etil-aurina (fórmula III).

Una solución de 90 g. de bromoetanosulfonato de so-
dio (Síntesis Orgánica, Vol. Col. II, p. 558) y 110 g. de
etanolamina en 1500 ml. de agua se calienta sobre baño de
vapor durante unas 2 horas aproximadamente. La mezcla de
25 reacción se deja estar durante la noche; después se destilar
a vacío el agua y la dietanolamina en exceso. Se vuelve a
tratar el residuo con 100 ml. de agua y 800 ml. de ácido
clorhídrico concentrado. La solución se enfría o filtra con
30 bomba separando, así, el cloruro sódico; después, se concen-
tra a vacío hasta obtener un aceite que se recoge con eta-

1 nol hirviente. Por enfriamiento se obtiene un producto
cristalino, con punto de fusión 163-165°C, que puede ser
recristalizado en etanol y agua. Se obtienen 16 g. de sus-
tancia cuyos datos analíticos y espectroscópicos coinciden
5 con los previstos.

b) N,N-di [2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)etil] -taurina.

10 Se suspenden 8,5 g. del producto obtenido en el
ejemplo 2 a) en 25 ml. de piridina anhidra, y agitando se
añaden lentamente, 18,4 g. de cloruro de 3,4,5-trimetoxi-
benzoilo. Después de reposo durante una hora a la tempera-
tura ambiente se calienta la mezcla a 80°C durante otra
hora. Se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 50 ml.
de etanol y se deja en el frigorífico. Precipita un compues-
to cristalino incoloro, que funde a 174-178°C. Después de
15 recristalización en metanol, el punto de fusión sube a 180-
183°C. El resultado es de 11,5 g. de producto puro.

Análisis elemental:

% calculado : C = 51,91 ; H = 5,82 ; N = 2,32

% encontrado : C = 52,07 ; H = 5,88 ; N = 2,26

20

EJEMPLO 3

N-nicotinoil-N-(2-nicotinoiloxi)-etil-taurina.

25 Una solución de 220 g. de sal sódica de la tauri-
na, 90 g. de hidróxido de bario y 70 g. de óxido de etile-
no en 900 ml. de agua se tienen durante 96 horas a 10°C,
después de lo cual se precipita con H₂SO₄ diluido todo el
bario, se filtra y se concentra a presión reducida hasta
unos 200 ml. Se añaden 1,8 l. de HCl conc., se filtra el
cloruro sódico precipitado y se evapora a presión reducida
hasta tener una consistencia almibarada. Mediante adición
30 de alcohol etílico se obtiene un precipitado, p.f. 180-183°C,

1 idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1 a).

Operando sobre tal producto como ya se ha descrito en el ejemplo 1 b), se obtiene la N-nicotinoil-N-(2-nicotinoil-oxi)etil-aurina, p.f. 175-176°C, idéntica a la obtenida en el ejemplo 1 b).

EJEMPLO 4

N,N-di- [2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)-etil] -aurina.

Una solución de 12 g. de sal sódica de la taurina, 10 g. de hidróxido de bario y 8 g. de óxido de etileno en 100 ml. de agua se mantienen durante 96 horas a 10°C, después de lo cual se precipita el bario con ácido sulfúrico diluido, se filtra y se concentra a presión reducida hasta unos 50 ml. Se añade, aproximadamente, 1 litro de HCl conc., se filtra el precipitado que se ha formado y se evapora a presión reducida hasta que tenga una consistencia almibarada. Se vuelve a tomar con etanol hirviente, se enfría y se filtra el precipitado obtenido, que es recristalizado por etanol 80%, p.f. 163-165°C, idéntico al producto obtenido según el ejemplo 2 a).

Operando sobre tal producto como ya se ha descrito en el ejemplo 2 b), se obtiene la N,N-di- [2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)-etil] -aurina, p.f. 178-182°C, idéntica a la obtenida según el ejemplo 2 b).

EJEMPLO 5

N-(nicotinoil)-N-(2-nicotinoiloxi)etil-aurina.

Una mezcla de 98 g. de clorhidrato de colamina, 21. de dimetoxietano y 180 g. de clorhidrato del cloruro de nicotinoilo se deja estar a la temperatura ambiente durante una noche con agitación. Se elimina el exceso de HCl con una corriente de nitrógeno, después se evapora a presión

1 reducida y se vuelve a disolver en 3 l. de alcohol etílico
anhidro; se añaden 140 g. de etóxido sódico en 1 litro de
alcohol absoluto, y después 210 g. de bromoetanosulfonato
sódico; se añaden, además, 170 g. de KI y se deja a la tem-
5 peratura ambiente durante 120 h.

Se evapora a presión reducida, se añaden 750 ml.
de piridina y después, lentamente y con agitación, 180 g.
de clorhidrato de cloruro de nicotinoilo, enfriando la masa
de manera que no supere los 80°C. Se calienta durante 1,5 h.,
10 después se enfría, se diluye con 0,5 l de etanol se acidula
con HCl conc. hasta un pH de 3,5 y se adicionan otros 2,5 l
de etanol. Se filtra el producto, p.f. 174-176°C, idéntico
a la N-nicotinoil-N-(2-nicotinoiloxi)etil-aurina obtenida
según el ejemplo 1.

15

EJEMPLO 6

N,N-di-[2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)-etil] -aurina.

Una mezcla de 14 g. de clorhidrato de dietanolami-
na, 200 ml. de dimetoxietano se deja a temperatura ambiente
durante una noche con agitación. Se elimina el exceso de
20 HCl con una corriente de nitrógeno, después se evapora a
presión reducida y se vuelve a tomar en 300 ml. de alcohol
etílico anhidro; se adicionan 14 g. de etóxido sódico en
200 ml. de alcohol absoluto, con enfriamiento, después 21 g.
de bromoetanosulfonato sódico y 1,7 g. de yoduro potásico.
25 Después de 120 horas a temperatura ambiente se filtran las
sales inorgánicas y se concentra a presión reducida hasta
un pequeño volúmen.

25

30

Se deja en reposo durante toda la noche, después
se filtra y se cristaliza en metanol. El producto tiene de
punto de fusión 179-182°C y resulta idéntico al obtenido en

1 el ejemplo 2.

EJEMPLO 7

N-(nicotinoil)-N-(2-nicotinoiloxi)etil-aurina.

5 44 g. de óxido de etileno en 200 ml. de tetraclo-
ruro de carbono se adicionan a la temperatura de 0°C, a
180 g. de clorhidrato de cloruro de nicotinoilo en pequeñas
porciones. Se deja estar con agitación durante seis horas,
después de lo cual se evapora el disolvente a presión redu-
cida y se vuelve a recojer con 1 l. de dimetoxietano; se
10 añaden 150 g. de sal sódica de la taurina y 1,5 g. de yodu-
ro potásico, después de lo cual se deja, con agitación, du-
rante 96 horas a la temperatura ambiente. Se evapora a pre-
sión reducida se añaden lentamente y con agitación 750 ml.
de piridina, después 180 g. de clorhidrato de cloruro nico-
15 tinoilo en pequeñas porciones. Se calienta a 80°C durante
dos horas, se enfría, se añaden 0,5 l. de etanol, se acidu-
la con HCl conc. hasta un pH de 3,5 y se adicionan otros
2,5 l de etanol. Después de unas horas de reposo se filtra
el producto precipitado; p.f. 175-176°C, idéntico al pro-
20 ducto obtenido en el ejemplo 1.

EJEMPLO 8

N,N-di- [2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)etil] -aurina.

25 44 g. de óxido de etileno en 200 ml. de tetraclo-
ruro de carbono se adicionan, a la temperatura de 0°C, con
180 g. de clorhidrato de cloruro nicotinoilo en pequeñas
porciones. Se deja con agitación durante seis horas, des-
pués de lo cual se evapora el disolvente a presión reduci-
da y se vuelve a recojer con 1 l. de dimetoxietano. Se aña-
den 75 g. de sal sódica de la taurina y 1,5 g. de yoduro
30 potásico, después de lo cual se deja, con agitación, a la

1 temperatura ambiente durante 120 horas. Se evapora a presión reducida. Se añaden 100 ml. de piridina, se diluye con 300 ml. de etanol y se filtra el sólido obtenido. Por recristalización en metanol se obtiene un producto con p.f. 5 179-182°C, idéntico al obtenido según el ejemplo 2.

Como se ha dicho, los compuestos según la invención se caracterizan por tener interesantes propiedades farmacológicas. Tales propiedades se describen a título de ejemplo, por algunos términos de la serie.

10 Propiedades farmacológicas de la N-nicotinoil-N-(2-nicotinoiloxi)etil-aurina (compuesto A).

Toxicología.

Tratamiento a 180 días

15 Ratones de ambos sexos han sido tratados por vía oral durante 180 días con 200 mg./kg. de A. No se han verificado mortalidades ni variaciones significativas en la curva ponderal de aumento en comparación con los controles.

Farmacología.

Actividad vasodilatadora.

20 El compuesto A ha sido controlado en comparación con la mezcla de N-hidroxietilaurina + ácido nicotínico; con ácido nicotínico; con hexanicotinato de meso-inositol; con tartrato de 3-piridilcarbonilo.

25 La actividad vasodilatadora ha sido evaluada suministrando los productos por vía endoperitoneal en las dosis indicadas en la Tabla I. Test de la vasodilatación de la conjuntiva ocular de cobaya (J. Farmacol. 21, 192-1969).

Cada punto es la media de 10 medidas.

30 Los resultados muestran que el compuesto A posee una actividad superior comparado con el piridilcarbinol,

1 bien como número de respuestas, bien como duración. Es notable el hecho de que la mezcla de N-hidroxietiltaurina y ácido nicotínico no tiene ninguna actividad, evidenciando, por consiguiente, una farmacocinética distinta.

5 Actividad colerética.

La actividad del compuesto A ha sido evaluada en comparación con la de la N-hidroxietiltaurina; del ácido nicotínico, de la mezcla de estos dos compuestos; del ácido α -(1-hidroxi-4-fenilciclohexil)butírico, que es un conocido hepatoprotector (compuesto C).

10 El suministro de los distintos productos ha sido efectuado por vía endovenosa en dosis de 100 mg/kg.

A los ratones se les coloca una cánula, el volumen de bilis medido en la primera hora, después tratados con los productos y medido el volumen de bilis para la segunda hora de manera que se determine la variación porcentual.

TABLA 1

Producto	mg/kg	% Respuestas positivas	Efecto Tiempo de aparición segundos	Duración minutos
A	0,1	0	0	0
	1,0	80	90	120
	10,0	100	96	120
Mezcla	10,0	0	0	0
Acido nicotínico	10,0	0	0	0
	25,0	20	=	=
	50,0	80	180	87
Meso-inoxitol	0,1	0	0	0
hexa-nicotinato	1,0	0	0	0
	10,0	100	81	87
3-Eridilcarbinol	0,1	0	0	0

1	tartatro	1,0	40	=	=
		10,0	100	57	120

N-hidroxiethyltaurina + ácido nicotínico.

5 De la Tabla 2 se evidencia la aparición de actividad colerética (de fomento de la producción de bilis) del compuesto A estando, prácticamente, en los componentes simples y en la mezcla mecánica en las mismas dosis.

10 Al comparar con el compuesto C se tiene un menor aumento de volumen biliar pero tiene un igual incremento del residuo seco, lo que configura el producto no como hidrocolerético, sino como verdadero colerético.

También en este caso la farmacocinética del producto es distinta de la de los componentes.

TABLA 2

15	Compuesto	Volumen	bilis ml/h		Residuo seco		Variac.	
		1ah	2a h.	%	1ah.	2ah	%	
					mg/h			
	N-hidroxiethyltaurina	0,82	0,72	-12,2	29,1	26,0	-10,9	
	Acido nicotínico	0,57	0,54	-5,3	21,7	20,6	-5,7	
20	Mezcla	0,83	0,86	+6,0	30,0	29,1	-4,2	
	A	0,75	1,14	+52,0	25,7	35,3	+40,0	
	C	0,60	1,14	+90,0	23,5	32,7	+39,1	

Protección en la intoxicación hepática con CCl₄ en frío

25 Suministro oral de 5 ml/kg de una solución al 20% en aceite y después 5 horas a 4°C. Al mismo tiempo que el CCl₄ son suministrados 500 mg/kg. de compuesto A. Test de la BSF en la sangre. Media de 20 animales por grupo. Respecto a los controles se tiene una reducción del 16%.

Acción antilipémica.

30 Ratas Wistar han sido tratadas durante 50 días con

1 dieta de Morris o dieta de Handler. Al mismo tiempo que la
dieta recibían, cada día, por vía oral, 200 mg/kg. de com-
puesto A o de colina. Los controles recibían sólo la dieta.
Al final del tratamiento han sido examinados: a) en el suc-
5 ro: colesterol total, lípidos totales y β -lipoproteínas.
b) en la bilis: la excreción de la BSF.

Los resultados, indicados en la Tabla 3, son expre-
sados como variación porcentual respecto a los controles.
Cada punto es la media de 10 animales.

10

TABLA 3

Parámetros	Dieta de Morris		Dieta de Handler	
	A	Colina	A	Colina
a) <u>Suero</u>				
Colesterol total	-14,3	-22,9	-26,9	-21,1
15 Lípidos totales	-17,0	+ 2,3	-19,6	+44,2
β -Lipoproteínas	-34,3	+89,8	-28,9	--
b) <u>Bilis</u>				
BSF	+23,5	- 2,8	+36,0	-39,5

20

Resulta evidente la acción antilipémica con las die-
tas usadas, que indica, por lo demás, una buena absorción
oral.

Farmacocinética

25

No ha sido efectuada ninguna experiencia específica,
pero es posible extraer seguras deducciones de los tests
farmacológicos.

30

- 1) Los ensayos en las dietas muestran que el producto es ab-
sorbido por vía oral en cuanto actúa bien sobre las frac-
ciones lipídicas del suero, o bien sobre la excreción bi-
liar de la BSF.
- 2) La actividad colerética después del suministro endoveno-

1 so evidencia una clara diferencia entre la actividad del
producto A y la de los componentes simples, tanto menos
de la mezcla mecánica de los mismos en las proporciones
estequiométricas en que se encuentran en el producto.

5 Tanto los componentes como la mezcla están, natural-
mente, desprovistos de acción colerética, mientras que és-
ta aparece de manera clara en el producto. Es evidente que
si el producto se hidrolizase enseguida en sus componentes
dicha actividad sería nula.

10 Esto permite afirmar que si la escisión tiene lugar
se determina a nivel tal como para modificar, de toóos mo-
dos, el perfil farmacológico.

15 3) La acción vasodilatadora por vía endoperitoneal pone en
evidencia una clara diferencia entre el compuesto A y el
ácido nicotínico.

a) a 10 mg/kg el compuesto A da el 100% de respuestas posi-
tivas, mientras el ácido nicotínico da 0% a 10 mg/kg y
1,80 % solo a 50 mg/kg.

20 b) el tiempo de aparición es igualmente distinto: el ácido
nicotínico tiene un tiempo de aparición doble respecto a
A.

c) la duración de actividad es igualmente distinta: A tiene
una duración de 120 minutos a mg/kg; el ácido nicotínico
87 minutos a 50 mg/kg.

25 Está claro que si la actividad de A fuese debida a
la inmediata liberación de ácido nicotínico no se podrían
observar estas diferencias.

30 Se puede concluir, por consiguiente, que por vías
de suministro distintas el comportamiento de A se diferencia,
claramente, del de los componentes.

1 Propiedades farmacológicas de la N,N-di[2-(3,4,5-trimeto-
xibenzoiloxi)etil] -taurina (compuesto B).

Toxicología.

Tratamiento a 180 días.

5 Ratones de ambos sexos han sido tratados por vía oral durante 180 días con 200 mg/kg. de compuesto B. No se han verificado mortalidades ni variaciones significativas en la curva ponderal de aumento en comparación con los controles.

10 Farmacología.

Protección en la intoxicación hepática con CCl₄ y frío.

Suministro oral de 5 ml/kg. de una solución al 20% de CCl₄ en aceite y simultánea administración de 500 mg/kg. de compuesto B endoperitoneo, después 5 horas a 4°C.
15 Ensayo BSF (50 mg/kg c.v.) en la sangre.

Producto de comparación: omocisteinatio latona (OCT)

10 animales por grupo; resultados expresados como variación porcentual respecto a los controles.

Primera prueba: OCT = -27,5

20 B = -22,7

Segunda prueba: OCT = -17,0

B = -18,5

Excreción biliar BSF.

25 Suministro endoperitoneal, durante cuatro días, de compuesto B 100 mg/kg. El cuarto día, después de una hora del último suministro, los ratones recibían por vía oral 10 ml/kg. de una solución al 10% de CCl₄ en aceite. Ensayo BSF (5 mg/kg) en la bilis.

30 10 animales por grupo; resultados en tanto por ciento de excreción.

1 Controles = 56,6 (30') - 66,0 (60')
 CCl = 33,1 (30') - 43,9 (60')
 CCl + B = 44,1 (30') - 50,9 (60')

Efecto curativo en la intoxicación por CCl₄

5 Suministro oral de 10 ml/kg. de una solución al 10% de CCl₄ en aceite. Después de una hora del suministro a las ratas de 100 mg/kg. de compuesto B endoperitoneo. Después de 4 horas test BSF (50 mg/kg c.v.) en la sangre. 5 animales por grupo; resultado expresado como variación porcentual respecto a los controles.

10 B = -34,2

Intoxicación con CCl₄ y tratamiento curativo

15 El primer día suministro oral de 10 ml/kg. de una solución al 10% de CCl₄ en aceite y simultánea administración de 100 mg/kg. de compuesto B endoperitoneo. El segundo y tercer día suministro de 100 mg/kg. de compuesto B endoperitoneo, después test BSF (50 mg/kg c.v.) en la sangre. 5 animales por grupo; resultado expresado como variación porcentual respecto a los controles.

20 B = -26,1

Acción antilipémica.

25 Ratas Wistar han sido tratadas durante 45 días con dieta de Morris, o dieta de Handler, o dieta de Nath. Al mismo tiempo que la dieta recibían, cada día, por vía oral, 200 mg/kg. de compuesto B de colina (menos que por la dieta de Nath). Los controles sólo la dieta. 10 animales por grupo; resultados expresados como variación porcentual respecto a los controles.

30

1	Parámetros	Dieta de Handler			Dieta Nath		Dieta Morris	
		B	B	Colina	B	B	Colina	
	a) Suero							
	Colesterol total	-6,3	-7,3	-21,1	-35,2	-23,2	-22,9	
5	Lípidos totales	-15,9	+9,1	+44,2	-20,6	-22,4	+2,3	
	β-Lipoproteínas	-	-	-	-29,7	-23,7	+89,8	
	b) Hígado							
	Lípidos totales	-37,7	-29,1	-29,2	-23,4	-11,5	+14,0	
	Peso órgano fresco	-24,9	-13,3	-	-	-	-	
10	c) Bilis	-	+23,4	-39,5	-	+23,8	-2,8	

Resulta evidente la acción antilipémica con las dietas empleadas, que indica, por lo demás, una buena absorción oral.

Farmacocinética.

No existe una experimentación específica relativa a la absorción, distribución y excreción. Se pueden, no obstante, hacer deducciones por los ensayos farmacológicos.

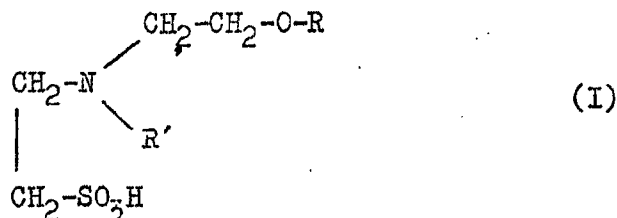
Los ensayos realizados con los distintos tipos de dietas, suministrando B por vía oral, muestran una acción evidente sobre los parámetros considerados que, evidentemente, declara a favor de una buena absorción oral. No ha sido examinado cuán óptimo sea esto mediante suministro del producto en polvo no la dieta, como en las experimentaciones, o pueda ser mejorado con suministro en solución.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de deriva-

1 dos de la taurina de fórmula general (I)

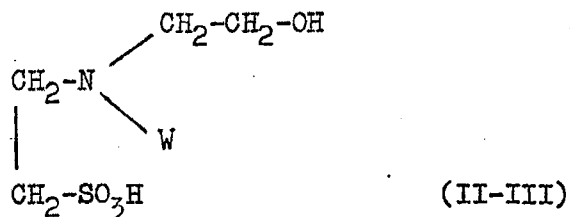


5

10

en la cual R y R' representan un resto acilo del ácido nicotínico, del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico o del ácido acetilsalicílico, mientras que R' puede representar, también, un resto -CH₂-CH₂-O-R, donde R tiene los significados anteriormente precisados, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II-III):

15



20

donde W representa hidrógeno ó -CH₂-CH₂-OH, con un derivado activo de fórmula (IV):



donde R tiene los significados anteriormente precisados y X representa un átomo de halógeno, un resto alcoílico o un resto alcoxycarboniloxi.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es N-nicotinoil-N-(2-nicotinoiloxi)etil-taurina.

30

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es N,N-di[2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)etil]-taurina.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el

1 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA
TAURINA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de veinte pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 12 enero 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30