



ESPAÑA

| | | |
|----|----------------------------|----|
| ES | (11) NUMERO | A1 |
| | (21) 482.484 | |
| | (22) FECHA DE PRESENTACION | |
| | 13 julio 1.979 | |

PATENTE DE INVENCION

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

MCH

CADUCADO

| | | |
|----------------------------------|----------------|-----------|
| (90) PRIORIDADES: (51) NUMERO | (92) FECHA | (93) PAIS |
| 24587 A/78 | 15 junio 1.978 | Italia |

| | | |
|--------------------------|----------------------------------|--|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07C 143 // A61K 31/095 | 476.812 del 12-1-79 |

(64) 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

Via Serio, 6 - MILANO - ITALIA

(72) INVENTOR (ES)

Raffaele Passoni y Vittorio Camboni, ambos de nacionalidad italiana

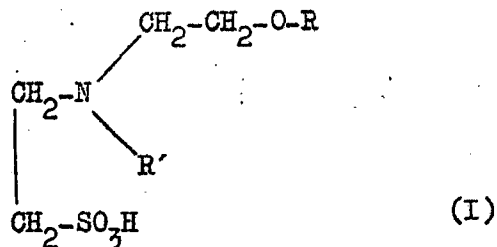
(73) TITULAR (ES)

El mismo solicitante

(74) REPRESENTANTE

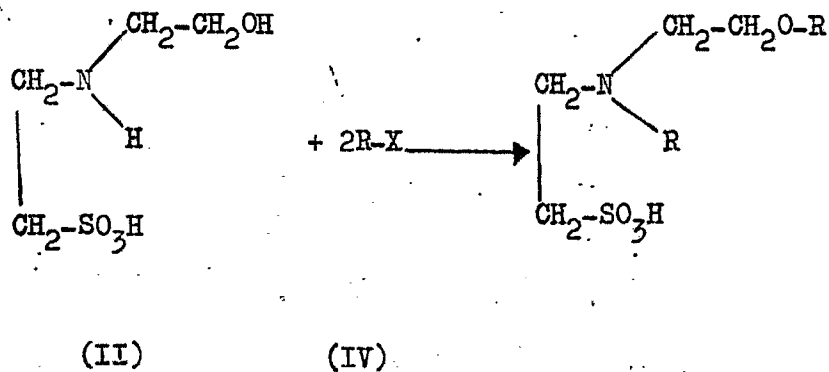
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

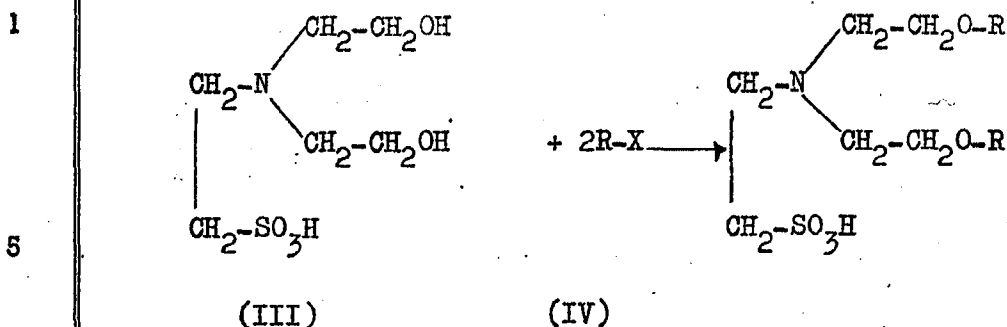
1 La invención tiene por objeto una serie de derivados de la taurina de fórmula general (I)



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 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}$, donde R tiene los significados anteriormente precisados, siendo especialmente preferido el compuesto donde R' es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}$ y los radicales R son ambos un resto acetilsalicílico.

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 monoetanoltaurina (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:



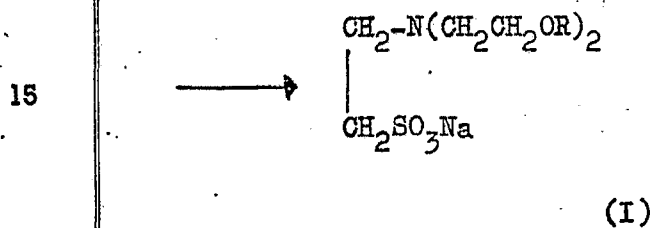
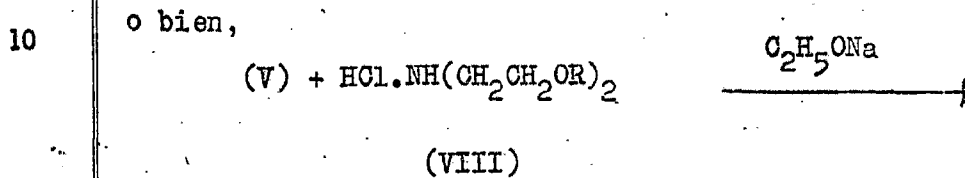
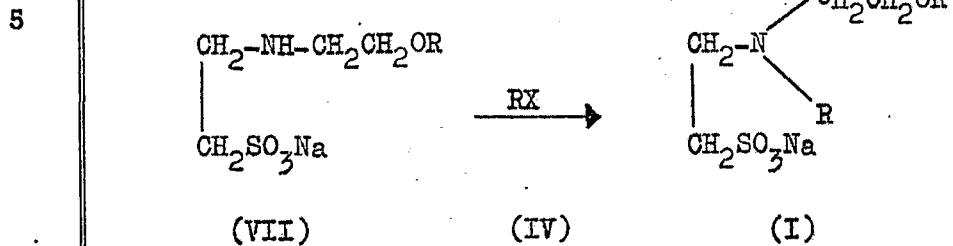
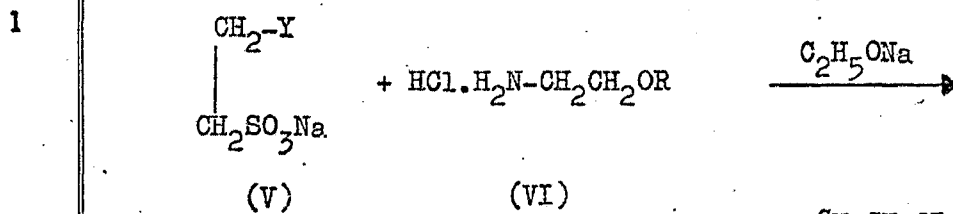


donde R tiene los significados anteriormente precisados, mientras X representa un átomo de halógeno (normalmente cloro), o bien un resto alcoílico (metoxilo, etoxilo), o bien un resto alcoxycarbonilo (normalmente un resto $-\text{O}-\text{CO}-\text{OC}_2\text{H}_5$).

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

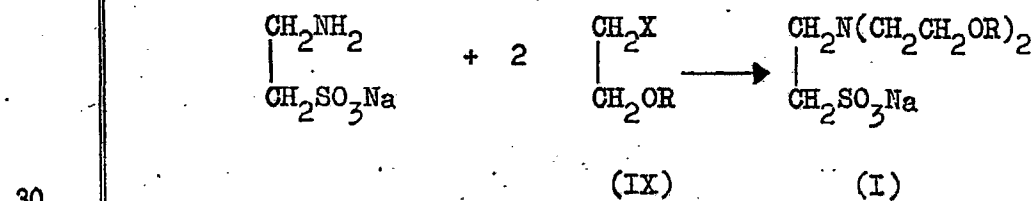
Según otro procedimiento de preparación, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (V) con el clorhidrato (u otra sal) de una β -aciloxi etilamina de fórmula general (VI) en presencia de un aceptor de ácidos, por ejemplo etóxido de sodio; el compuesto intermedio así obtenido (VII) puede, por consiguiente, 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) 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 siguiente:



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

25 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:



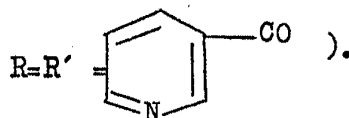
1 donde R y X tienen los significados arriba precisados.

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

EJEMPLO 1

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

(fórmula I, con



10 a) N-(2-hidroxi)etil-aurina (fórmula II).

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 agua y la etanolamina en exceso, y se disuelve el residuo en 250-270 ml. de agua. Se añaden 2,2 litros de ácido clorhídrico concentrado y se tiene la solución en el frigorífico durante 15-20 horas. Se filtra con bomba el cloruro sódico precipitado y se reconcentra la solución hasta obtener un aceite viscoso, que es diluido con 60 ml. de agua; se añade, después, etanol (aproximadamente 500 ml.) para precipitar 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 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

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

1

35 g. de N-(2-hidroxi)etil-aurina, obtenida como anteriormente se indica, se introducen en 100 ml. de piridina; lentamente, y bajo agitación se añaden, después, 75 g. de clorhidrato del cloruro de nicotinoilo, finamente pulverizado. 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 etanol, se lleva el pH hasta 3,5 añadiendo ácido clorhídrico concentrado, se añaden otros 500 ml. de etanol y se deja 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 purificado mediante disolución en la mínima cantidad de agua y reprecipitación con etanol.

5

10

15

El análisis elemental da los resultados siguientes:

20

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

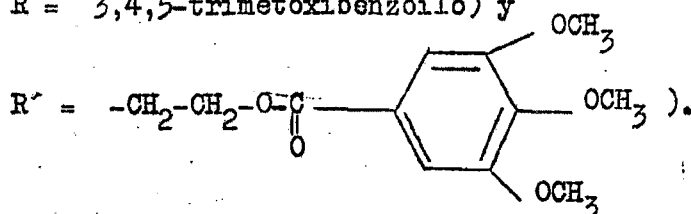
% encontrado : C = 50,82; H = 4,48

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

25

EJEMPLO 2

N,N-di [2-(3,4,5-trimetoxibenzoiloxi)etil] -aurina
(fórmula I, con R = 3,4,5-trimetoxibenzoilo) y



30

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

Una solución de 90 g. de bromoetanosulfonato de sodio (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 reacción se deja estar durante la noche; después se destilan 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 bomba separando, así, el cloruro sódico; después, se concentra a vacío hasta obtener un aceite que se recoge con etanol 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 sustancia cuyos datos analíticos y espectroscópicos coinciden con los previstos.

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

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-trimetoxibenzoilo. Después de reposo durante una hora a la temperatura 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 compuesto cristalino incoloro, que funde a 174-178°C. Después de recristalización en metanol, el punto de fusión sube a 180-183°C. El resultado es de 11,5 g. de producto puro.

Análisis elemental:

30 % calculado : C = 51,91 ; H = 5,82 ; N = 2,32
% encontrado : C = 52,07 ; H = 5,88 ; N = 2,26

1

EJEMPLO 3

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

5

Una solución de 220 g. de sal sódica de la taurina, 90 g. de hidróxido de bario y 70 g. de óxido de etileno 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 de alcohol etílico se obtiene un precipitado, p.f. 180-183°C, idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1 a).

10

15

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.

20

25

30

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°, 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).

1 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] -taurina, p.f. 178-182°C, idéntica a la obtenida según el ejemplo 2 b).

5 EJEMPLO 5

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

Una mezcla de 98 g. de clorhidrato de colamina, 2l. 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 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 temperatura ambiente durante 120 h.

15 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., 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. 174-20 176°C, idéntico a la N-nicotinoil-N-(2-nicotinoiloxi)etil-taurina obtenida según el ejemplo 1.

25 EJEMPLO 6

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

30 Una mezcla de 14 g. de clorhidrato de dietanolamina, 200 ml. de dimetoxietano se deja a temperatura ambiente durante una noche con agitación. Se elimina el

1 exceso de 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
5 sódico en 200 ml. de alcohol absoluto, con enfriamiento,
después 21 g. de bromoetanosulfonato sódico y 1,7 g. de yoduro
potásico. Después de 120 horas a temperatura ambiente
se filtran las sales inorgánicas y se concentra a presión
reducida hasta un pequeño volumen.

10 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 el ejemplo 2.

EJEMPLO 7

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

15 44 g. de óxido de etileno en 200 ml. de tetracloruro 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,
20 después de lo cual se evapora el disolvente a presión reducida y se vuelve a recoger con 1 l. de dimetoxietano; se añaden 150 g. de sal sódica de la taurina y 1,5 g. de yoduro potásico, después de lo cual se deja, con agitación, durante 96 horas a la temperatura ambiente. Se evapora a presión reducida se añaden lentamente y con agitación 750 ml.
25 de piridina, después 180 g. de clorhidrato de cloruro nicotinoilo en pequeñas porciones. Se calienta a 80°C durante dos horas, se enfría, se añaden 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. Después de unas horas de reposo se filtra
30 el producto precipitado, p.f. 175-176°C, idéntico al pro-

1 ducto obtenido en el ejemplo 1.

EJEMPLO 8

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

5 44 g. de óxido de etileno en 200 ml. de tetra-
cloruro de carbono se adicionan, a la temperatura de 0°C,
con 180 g. de clorhidrato de cloruro nicotinoilo en peque-
ñas porciones. Se deja con agitación durante seis horas,
después de lo cual se evapora el disolvente a presión redu-
cida y se vuelve a recoger con 1 l. de dimetoxietano. Se
10 añaden 75 g. de sal sódica de la taurina y 1,5 g. de yodu-
ro potásico, después de lo cual se deja, con agitación, a
la 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
15 recristalización en metanol se obtiene un producto con
p.f. 179-182°C, idéntico al obtenido según el ejemplo 2.

De forma similar, se obtiene el compuesto N,N-
di [2-(2-acetilsaliciloxi)etil] taurina, p.f. 185-188°C.

20 IR (Nujol) λ_{\max} : 2800, 1750, 1715, 1600, 1450, 1370,
1250, 1185, 1170, 1080, 1020, 910, 740 cm^{-1} .

Mediante los ensayos farmacológicos descritos
más adelante se pone de manifiesto que la sal sódica de
este compuesto presenta una actividad anti-inflamatoria,
25 analgésica y antipirética muy similar a la del ácido acetyl
salicilico pero menor toxicidad y total ausencia de efectos
gástricos lesivos.

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

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

Toxicología.

Tratamiento a 180 días

5 Ratonos 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.

10 Farmacología.

Actividad vasodilatadora.

15 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.

20 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.

25 Los resultados muestran que el compuesto A posee una actividad superior comparado con el piridilcarbinol, bien como número de respuestas, bien como duración. Es notable el hecho de que la mezcla de N-hidroxietilaurina y de ácido nicotínico no tiene ninguna actividad, evidenciando, por consiguiente, una farmacocinética distinta.

Actividad colerética.

30 La actividad del compuesto A ha sido evaluada en comparación con la de la N-hidroxietilaurina; del ácido

1 nicotínico, de la mezcla de estos dos compuestos; del ácido
 α-(1-hidroxi-4-fenilcicloexil)butírico, que es un conocido
 hepatoprotector (compuesto C).

5 El suministro de los distintos productos ha si-
 do efectuado por vía endovenosa en dosis de 100 mg/kg.

10 A los ratones se les coloca una cánula, el vo-
 lumen de bilis medido en la primera hora, después tratados
 con los productos y medido el volumen de bilis para la se-
 gunda hora de manera que se determine la variación porcen-
 tual.

TABLA 1

| Producto | mg/kg % | Respuestas positivas | Efecto Tiempo de aparición segundos | Duración minutos |
|---------------------------|---------|-------------------------|--|---------------------|
| 15 A | 0,1 | 0 | 0 | 0 |
| | 1,0 | 80 | 90 | 120 |
| | 10,0 | 100 | 96 | 120 |
| Mezcla | 10,0 | 0 | 0 | 0 |
| Acido nicotíni- co | 10,0 | 0 | 0 | 0 |
| | 25,0 | 20 | = | = |
| | 50,0 | 80 | 180 | 87 |
| 20 Meso-inoxitol | 0,1 | 0 | 0 | 0 |
| hexa-nicotinato | 1,0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10,0 | 100 | 81 | 87 |
| 25 3-Piridilcarbi- nol | 0,1 | 0 | 0 | 0 |
| tartatro | 1,0 | 40 | = | = |
| | 10,0 | 100 | 57 | 120 |

N-hidroxietaurina + ácido nicotínico.

30 De la Tabla 2 se evidencia la aparición de ac-
 tividad colerética (de fomento de la producción de bilis)
 del compuesto A estando, prácticamente, en los componentes

1 simples y en la mezcla mecánica en las mismas dosis.

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

| Compuesto | Volumen bilis ml/h | | Variac. % | Residuo seco mg/h | | Variac. % |
|-----------------------|--------------------|-------------------|-----------|-------------------|------------------|-----------|
| | 1 ^a h | 2 ^a h. | | 1 ^a h. | 2 ^a h | |
| N-hidroxietyl taurina | 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 |
| 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

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.

Ratas Wistar han sido tratadas durante 50 días con dieta de Morris o dieta de Handler. Al mismo tiempo que la dieta recibían, cada día, por vía oral, 200 mg/kg. de compuesto A o de colina. Los controles recibían sólo la dieta. Al final del tratamiento han sido examinados a) en el suero: colesterol total, lípidos totales y β-lipoproteínas

1 b) en la bilis: la excreción de la BSF.

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

5

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 |
| 10 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 |

15

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

Farmacocinética

20

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

25

- 1) Los ensayos en las dietas muestran que el producto es absorbido por vía oral en cuanto actúa bien sobre las fracciones lipídicas del suero, o bien sobre la excreción biliar de la BSF.
- 2) La actividad colerética después del suministro endovenoso 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.

30

Tanto los componentes como la mezcla están na-

1 turalmente, desprovistos de acción colerética, mientras que ésta aparece de manera clara en el producto. Es evidente que si el producto se hidrolizase enseguida en sus componentes dicha actividad sería nula.

5 Esto permite afirmar que si la escisión tiene lugar se determina a nivel tal como para modificar, de todos modos, el perfil farmacológico.

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

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

15 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.

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

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

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

Toxicología.

Tratamiento a 180 días.

30 Ratones de ambos sexos han sido tratados por

1 vía oral durante 180 días con 200 mg/kg. de compuesto B.
No se han verificado mortalidades ni variaciones significativa-
5 tivas en la curva ponderal de aumento en comparación con
los controles.

5 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
10 mg/kg. de compuesto B endoperitoneo, después 5 horas a
4°C. Ensayo BSF (50 mg/kg c.v.) en la sangre.

Producto de comparación: omocisteinatolatonona
(OCT)

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

15 Primera prueba: OCT = -27,5
B = -22,7

Segunda prueba: OCT = -17,0
B = -18,5

20 Excreción biliar BSF.

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.
25 Ensayo BSF (5 mg/kg) en la bilis.

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

Controles = 56,6 (30') - 66,0 (60')

CCl = 33,1 (30') - 43,9 (60')

30 CCl + B = 44,1 (30') - 50,9 (60')

Efecto curativo en la intoxicación por CCl₄

1

Suministro oral de 10 ml/kg. de una solución al 10% de CCl_4 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.

5

B = -34,2

Intoxicación con CCl_4 y tratamiento curativo

10

El primer día suministro oral de 10 ml/kg. de una solución al 10% de CCl_4 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.

15

B = -26,1

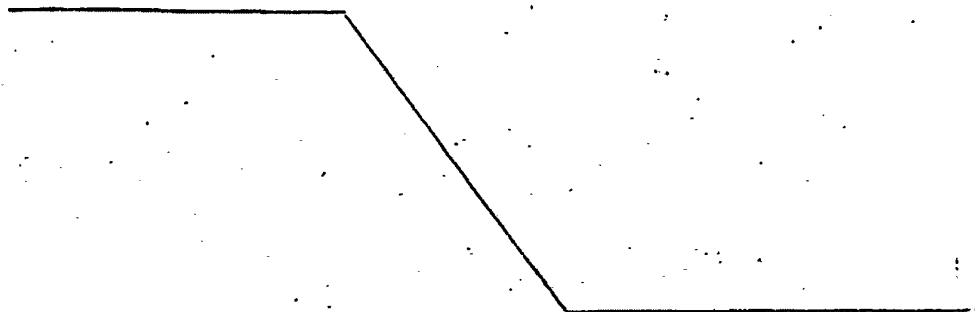
Acción antilipémica.

20

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.

25

30



| | Parámetros | Dieta de Handler | | | Dieta Nath | | Dieta Morris | |
|----|--------------------|------------------|-------|--------|------------|-------|--------------|--|
| | | B | B | Colina | B | B | Colina | |
| 1 | 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.

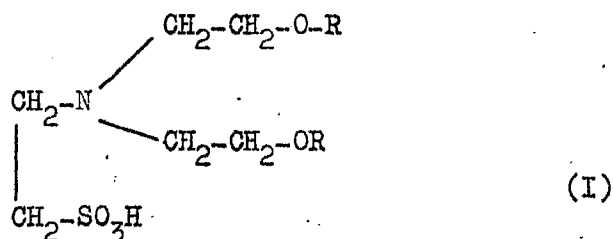
No existe una experimentación específica relativa a la absorción, distribución y excreción. Se pueden, no obstante, hacer deducciones por los ensayos farmacológicos.

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.

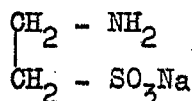
En resumen, la Patente de Invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

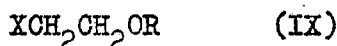
1. Un procedimiento para la preparación de derivados de la taurina de fórmula (I):



en el cual R representa un resto ácido del ácido nicotínico del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico o del ácido acetilsalicílico, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar la sal sódica de la taurina de fórmula:



con un compuesto de fórmula general (IX):



donde R es el definido anteriormente y X representa un átomo de halógeno, un resto alcoílico o un resto alcoxi-carbonilo.

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

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

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA

1 TAURINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintiuna páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

5

Madrid 13 julio 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30