



ESPAÑA

ES

11	NUMERO
21	469.926
22	FECHA DE PRESENTACION
	17-5-1978

A1

20 NOV. 1978

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

**PATENTE DE INVENCION**

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	56.310/77		18-5-1977		Japón

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE/LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C 149/46; C07D 213/02 / A61K 31/44		

52	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE METILMETIONIN-SULFONIO"

71	SOLICITANTE (S)
	KOWA COMPANY, LTD. (F6044-K18 (KOWA)/MS)

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	6-29, 3-chome, Nishiki, Naka-ku, Nagoya, Aichi-ken, Japón

72	INVENTOR (ES)
	Masami Shiratsuchi, Kiyoshi Kawamura, Hisashi Kunieda, Naoki Machida, Toshihiro Akashi y Masahiko Nagakura

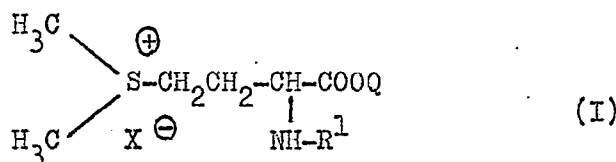
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-69.079)

Jga

1 Esta invención se refiere a compuestos de metilmetioninsulfonio, no descritos hasta ahora en la bibliografía, a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéuticas, especialmente agentes para el tratamiento de úlceras, que los contienen.

5 La invención se refiere, más específicamente, a compuestos de metilmetioninsulfonio de la siguiente fórmula



10 en la que  $\text{X}^{(-)}$  representa un anión;  $\text{R}^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo de la fórmula  $-\text{COR}^3$ , en la que  $\text{R}^3$  representa un grupo alcohilo de 1 a 20 átomos de

15 carbono, el grupo  $-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$  o el grupo  $-\text{Z}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^4$

20 en la cual Z representa un enlace directo o un enlace metileno o vinileno, Y representa C ó N,  $\text{R}^4$  representa un miembro seleccionado de la clase que consiste en un átomo de hidrógeno, grupos alcohilo inferior, grupos alcoxi inferiores, grupos di-alcohilo inferior-amino, y un grupo sulfamoi  
 25 lo, n es un número de 1 a 3, y dos o más grupos  $\text{R}^4$  pueden ser idénticos o diferentes; y Q representa un átomo de hidrógeno un metal o un resto formador de complejo metálico.

30 La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de estos compuestos de metilmetioninsulfonio.

1

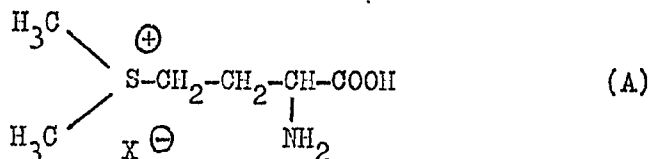
La invención se refiere también a agentes para el tratamiento de las úlceras, que comprenden uno de estos compuestos de metilmetioninsulfonio, como ingrediente activo, que son especialmente utilizables para la terapia y

5

profilaxis de úlceras de los órganos digestivos, tales como úlcera gástrica y úlcera duodenal.

Los halogenuros de metilmetioninsulfonio de la siguiente fórmula:

10

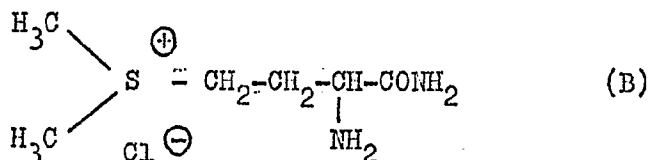


en la que X<sup>(-)</sup> representa un anión, especialmente anión cloruro y anión bromuro, han sido conocidos anteriormente, y también es sabido que los compuestos de la fórmula (A) son utilizables como agentes para el tratamiento de las úlceras (California Med. 77, 248-252(1952)).

15

El cloruro de metilmetioninamidasulfonio de la fórmula siguiente

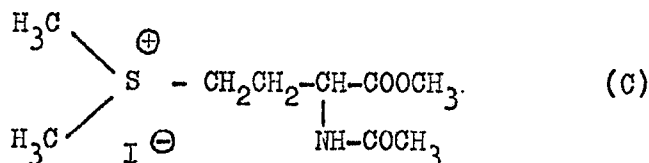
20



(Chem. Abst. 65, 7188h, 1966)

y el yoduro de N-acetil-metilmetioninsulfonio, éster metílico de la fórmula siguiente

25



(Biochem. J., 104, 762, 1967)

30

060978

1 son conocidos como compuestos análogos. Se ha informado  
sobre el compuesto de la fórmula (C), en lo que se refiere  
a su acción recíproca con la quimotripsina, y sobre el com-  
puesto de la fórmula (B), como un compuesto intermedio para  
5 la preparación de un tiadiazol.

Los presentes inventores han efectuado investi-  
gaciones sobre los derivados del halogenuro de metilmetio-  
ninsulfonio, y han encontrado que los compuestos de metil-  
metioninsulfonio de la fórmula (I), que no se describen en  
10 la bibliografía, pueden prepararse con buenos rendimientos  
mediante una operación sencilla.

También se ha encontrado que estos nuevos com-  
puestos poseen superiores efectos profilácticos y terapéu-  
ticos como agentes para el tratamiento de las úlceras, y  
15 muestran una baja toxicidad, y que un grupo preferido de  
compuestos dentro de la fórmula (I) muestran un mejor efec-  
to de tratamiento que el compuesto conocido de la fórmula  
(A).

Un objeto de esta invención es, por lo tanto,  
20 proporcionar compuestos de metilmetioninsulfonio que no se  
han descrito hasta ahora en la bibliografía.

Otro objeto de esta invención es proporcionar  
un procedimiento para preparar los compuestos de la fór-  
mula (I) con ventajas industriales.

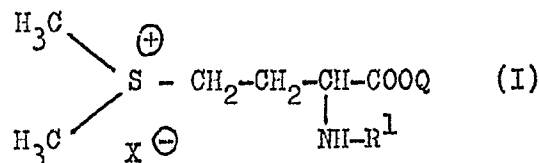
25 Todavía otro objeto de esta invención se refie-  
re a una composición farmacéutica, especialmente una compo-  
sición para el tratamiento de las úlceras, que comprende un  
compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo.

Los objetos y ventajas anteriores y otros, de  
30 la invención resultarán más evidentes a partir de la si-

1 siguiente memoria.

Los nuevos compuestos de metilmetioninsulfonio de esta invención, se expresan mediante la siguiente fórmula (I):

5



10 en la que todos los símbolos con como se han definido en lo que antecede.

Ejemplos del anión representado por  $\text{X}^{\ominus}$  son los aniones derivados de los halogenuros, ácido sulfúrico, ácido hiposulfuroso, ácido fosfórico, ácido nítrico y sulfatos de dialcoholo. Los aniones preferidos son por ejemplo,  $\text{CH}_3\text{SO}_4^{\ominus}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_4^{\ominus}$ ,  $\text{SO}_4^{2\ominus}$ ,  $\text{HSO}_4^{\ominus}$ ,  $\text{Cl}^{\ominus}$ ,  $\text{Br}^{\ominus}$  y  $\text{I}^{\ominus}$ . Los aniones halógeno son especialmente preferidos.

En la fórmula (I),  $\text{R}^1$  representa un grupo acilo de la fórmula  $-\text{COR}^3$ .  $\text{R}^3$  es un miembro seleccionado de la clase que consiste en grupos alcoholo de 1 a 20 átomos de

20 carbono, el grupo  $-(\text{CH}_2)_2$  COOH, y el grupo  $-\text{Z}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^4)_n$

En el grupo  $-\text{Z}-\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^4)_n$ , Z representa un enlace direc

25

to (por lo tanto,  $\text{R}^3$  es el grupo  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{R}^4)_n$ ), o re-

presenta un enlace metileno o vinileno. Y representa C ó N.

$\text{R}^4$  representa un miembro de la clase que consiste en un átomo de hidrógeno, grupos alcoholo inferior, tales como grupos alcoholo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono,

30

- 1 grupos alcoxi inferior, tales como grupos alcoxi que con-  
tienen de 1 a 3 átomos de carbono, grupo di-alcoholo infe-  
rior-amino, tales como grupos di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoholo) amino y  
un grupo sulfamilo. n es un número positivo de 1 a 3 y,  
5 cuando hay dos o más grupos R<sub>4</sub>, estos pueden ser idénticos  
o diferentes.

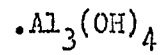
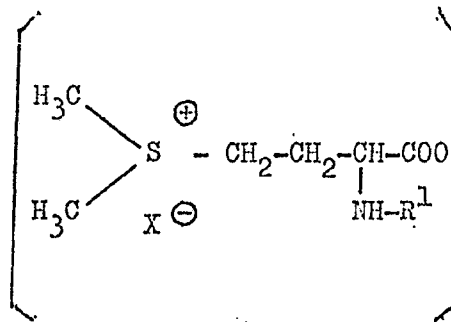
Ejemplos del grupo alcoholo representado por R<sup>3</sup>  
son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-  
butilo, ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo, heptilo, octilo,  
10 decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, penta-  
decilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo y  
eicosilo.

Ejemplos específicos del grupo acilo-COR<sup>3</sup> inclu-  
yen, por lo tanto, acetilo, propionilo, n-butilo, iso-  
15 butirilo, pivaloilo, n-pentilo (valerilo), isovalerilo,  
n-hexanoilo, pentanoilo, octanoilo, decanoilo, undecanoilo,  
dodecanoilo (lauroilo), tridecanoilo, tetradecanoilo (mi-  
ristoilo), pentadecanoilo, hexadecanoilo (palmitoilo), hep-  
tadecanoilo, octadecanoilo (estearoilo), nonadecanoilo,  
20 eicosanoilo, carboxiacetilo, carboxipropionilo, carboxibu-  
tirilo, carboxivalerilo, benzoilo, 2-, 3- ó 4-metilbenzoilo,  
2-metoxibenzoilo, 3-metoxibenzoilo, 4-metoxibenzoilo, 3,4,5-  
-trimetoxibenzoilo, 2-metoxi-5-sulfamiloilbenzoilo, 2-, 3- ó  
4-dimetilaminobenzoilo, 2-, 3- ó 4-butilaminobenzoilo, ni-  
25 cotinoilo, isonicotinoilo, cinamoilo, y fenilacetilo.

Q representa en la fórmula (I) un átomo de hi-  
drógeno, un metal o un resto formador de complejo metáli-  
co.

Un ejemplo del resto formador de complejo metá-  
30 lico es Al<sub>3</sub>(OH)<sub>4</sub>, que puede expresarse como

1



5

5

Ejemplos del metal son sodio, potasio, calcio y magnesio.

Ejemplos típicos del compuesto de la fórmula (I) se muestran en la tabla 1. Las propiedades físico químicas de estos compuestos se muestran en los ejemplos que se darán en lo que sigue:

10

Tabla 1

Compuesto


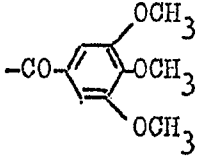
Nº	R <sup>1</sup>	Q	X <sup>⊖</sup>	
1	-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	
15	2	-COC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	Cl
3	-CO- 	H	Cl	
4	-COCH <sub>3</sub>	H	Cl	
5	-COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	Cl	
20	6	-COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (iso)	H	Cl
7	-COC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	Cl	
8	-COC <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	H	Cl	
9	-COC <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	H	Cl	
10	-COC <sub>13</sub> H <sub>27</sub>	H	Cl	
25	11	-COC <sub>17</sub> H <sub>35</sub>	H	Cl
12	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	H	Cl	
30	13	-CO- 	H	Cl

Tabla 1 (cont.)

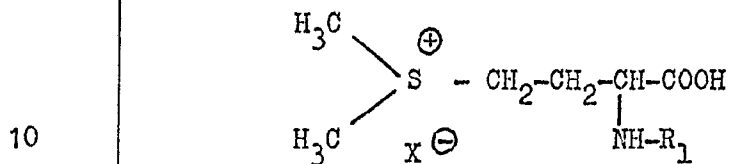
Compuesto

No	R <sup>1</sup>	Q	X <sup>⊖</sup>
14		H	Cl
15		H	Cl
16		H	Cl
17		H	Cl
18		H	Cl
19		H	Cl
20		H	HSO <sub>4</sub>
21		H	Cl
22	-COCH <sub>3</sub>	1/5Al <sub>3</sub> (OH) <sub>4</sub>	Cl
23	-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	Cl
24	-COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	"	Cl
25	-COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (iso)	"	Cl
26	-COC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	"	Cl
27	-COC <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	"	Cl
28		"	Cl

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados fácilmente a partir de metionina como material de partida,

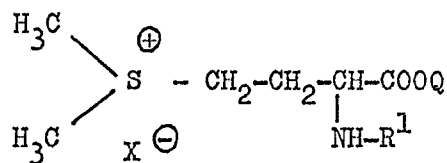
1 mediante una combinación de conocidas reacciones unitarias,  
 tales como la reacción formadora de metilsulfonio, acila-  
 ción, y reacción formadora de sal metálica. Para una más  
 fácil comprensión, el procedimiento de preparación se mues-  
 5 tra esquemáticamente a continuación. En el siguiente es-  
 quema,

(Ia)



en la que  $\text{X}^{(-)}$  es el mismo que se ha definido en lo que res-  
 pecta a la fórmula (I), y  $\text{R}_1$  representa un grupo acilo de  
 la fórmula  $-\text{COR}^3$  representada por  $\text{R}^1$  en la fórmula (I).

15 (Ib)



20 en la que  $\text{X}^{\ominus}$  y  $\text{R}^1$  son como se han definido en lo que res-  
 pecta a la fórmula (I), y Q representa un resto formador  
 de metal o de complejo metálico.

25

30

060978



1

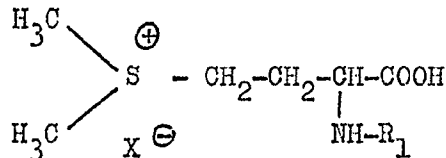
El procedimiento para la preparación de los compuestos de esta invención mostrado en el diagrama de procesos anterior, se resume de la manera siguiente:

Procedimiento A 1

5

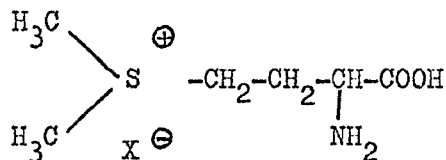
Un procedimiento para preparar un compuesto de metilmetioninsulfonio de la fórmula siguiente

10



en la que  $\text{X}^{\ominus}$  representa un anión,  $\text{R}_1$  representa un grupo acilo de la fórmula  $-\text{COR}^3$ , en la que  $\text{R}^3$  es como se ha definido con relación a la fórmula (I), que comprende acilar un compuesto de metilmetioninsulfonio de la fórmula

15



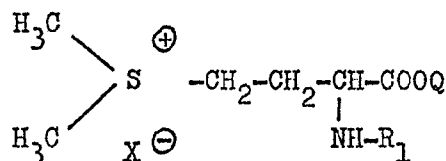
en la que  $\text{X}^{\ominus}$  es como se ha definido antes.

20

Procedimiento A2

Un procedimiento para preparar un compuesto de metilmetioninsulfonio de la fórmula

25



en la que  $\text{X}^{\ominus}$  representa un anión,  $\text{R}_1$  representa un grupo acilo de la fórmula  $-\text{COR}^3$ , en la que  $\text{R}^3$  es como se ha definido en la fórmula (I), y Q representa un resto formador de metal o de complejo metálico, que comprende convertir un

30



1 disolventes mixtos de agua con estos disolventes orgánicos.

5 Cuando se desea que el anión  $X^{\ominus}$  del producto de reacción formado por la reacción formadora de metilsulfonio se convierta en otro anión  $X^{\ominus}$ , el producto puede conver-  
tirse a la forma de hidróxido de sulfonio, utilizando una  
resina cambiadora de iones de tipo OH y, seguidamente, ha-  
ciéndolo reaccionar con un compuesto adecuado capaz de pro-  
porcionar el anión deseado  $X^{\ominus}$ . Por ejemplo, se utiliza  
10 ácido clorhídrico cuando se desea convertir el anión en  
anión cloruro.

15 La acilación puede efectuarse por tratamiento de la metionina de partida, o de un compuesto de la fórmula (I), en la que  $R^1$  es hidrógeno, con un agente de acilación. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente. La  
temperatura de reacción es, por ejemplo, entre aproximada-  
mente  $10^{\circ}$  y la temperatura de reflujo. La reacción puede  
realizarse utilizando una cantidad estequiométrica del agen-  
te de acilación y, preferiblemente, se puede utilizar en-  
tre aproximadamente un equivalente y aproximadamente 5 mo-  
les por mol del material de partida, del agente de acila-  
ción. La reacción puede efectuarse, por ejemplo, durante  
20 varias horas hasta varios días. Ejemplos del agente de aci-  
lación son los halogenuros de ácido y los anhídridos de  
ácido. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo,  
25 metano, etanol, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, ácido  
acético, ácidos carboxílicos correspondientes a los agen-  
tes de acilación, una solución acuosa de un hidróxido alcali-  
no, especialmente una solución acuosa de hidróxido sódico.

30

La reacción formadora de sal metálica puede efec-

1        tuarse poniendo en contacto un compuesto (Ia) mostrado en  
el diagrama de procesos anterior, con un compuesto que con-  
tiene metal formador de sal metálica. La reacción puede  
5        efectuarse en presencia de un disolvente. La temperatura  
de reacción está comprendida, por ejemplo, entre aproxima-  
damente 0 y aproximadamente 50°C, y el tiempo de reacción  
está comprendido, por ejemplo, entre aproximadamente 1 y  
aproximadamente 10 horas.

10       Los compuestos metálicos preferidos utilizados  
para formar la sal metálica, son los alcoholatos metálicos.  
Ejemplos de los alcoholatos metálicos son los alcoholatos  
inferiores (tales como metilato, etilato o propilato) de  
metales como sodio, potasio, calcio, aluminio y magnesio.  
Ejemplos de disolventes adecuados son agua, tetrahidrofu-  
15       rano, dioxano y alcoholes formadores de alcoholato, tales  
como metanol, etanol, isopropanol y butanol.

20       La cantidad del alcoholato inferior metálico pue-  
de variarse según se desee, y es entre aproximadamente un  
equivalente por mol del compuesto formador de sal metáli-  
ca.

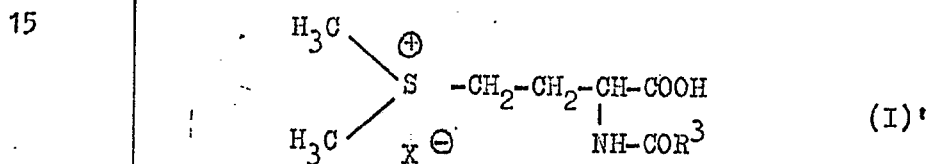
25       Los nuevos compuestos de la fórmula (I) de esta  
invención muestran útiles efectos farmacológicos, por ejem-  
plo, una actividad antiulcerosa, útil para la profilaxis y  
terapia de las úlceras, y una actividad antialérgica, útil  
para el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Muestran  
también una actividad de aumentar la circulación sanguínea  
en las paredes gástricas, y las otras diversas actividades  
que se muestran experimentalmente en lo que sigue. Estos  
compuestos son especialmente útiles como agentes para el  
30       tratamiento de diversas úlceras, tales como la úlcera gás-

1 trica, la úlcera duodenal, la gastritis, la úlcera dérmica  
y la hiperacidez.

Así, de acuerdo con esta invención, se proporcio-  
na un agente para el tratamiento de las úlceras, que com-  
5 prende un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente ac-  
tivo.

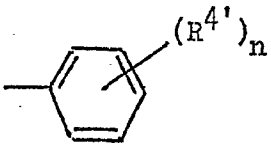
Puede proporcionarse también una composición para  
el tratamiento de las úlceras, compuesta por una cantidad  
eficaz contra las úlceras, de un compuesto de la fórmula  
10 (I) y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el agente o composición de esta invención, pa-  
ra el tratamiento de las úlceras, el compuesto de la fórmu-  
la (I) es preferiblemente un compuesto de la fórmula siguien-  
te



en la que  $\text{X}^-$  y  $\text{R}^3$  son como se han definido con relación  
a la fórmula (I).  
20

En la fórmula (I)',  $\text{R}^3$  representa con especial  
preferencia, un grupo alcohilo que contiene de 1 a 20 áto-  
mos de carbono, especialmente de 1 a 10 átomos de carbono,

25 o el grupo  en la que  $\text{R}^{4'}$  represen-

ta un miembro seleccionado de la clase consistente en un  
átomo de hidrógeno, grupos alcohilo inferior, tales como  
grupos alcohilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , y grupos alcoxi inferior, tales como  
grupos alcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , y  $n$  es un número positivo de 1 a 3,  
30

1 preferiblemente un número positivo de 1 a 2.

En el agente o composición de esta invención, para el tratamiento de las úlceras, el ingrediente activo puede ser uno o más de los compuestos de la fórmula (I).

5 El ingrediente activo de acuerdo con esta invención puede administrarse sólo o en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en cualesquiera formas de dosificación deseadas.

10 Ejemplos del diluyente o vehículo son los diluyentes o vehículos sólidos, tales como fécula de maíz, fécula de trigo, fécula de patata, lactosa, sacarosa, glucosa, mannita, sulfato cálcico, fosfato cálcico, carbonato cálcico, cloruro sódico, ácido bórico, dextrina, goma arábita, goma de tragacanto, carragenina, alginato sódico, gelatina, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilalmidón, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), estearato magnésico, talco, silicato de aluminio, ácido bórico y óxido magnésico, y los diluyentes o vehículos líquidos, 15 tales como una solución salina fisiológica, agua destilada para inyectables, y una solución acuosa de glucosa.

20 El agente de esta invención para el tratamiento de las úlceras, está preferiblemente en una forma administrable por vía oral, tal como tabletas, cápsulas, gránulos y polvos. En la administración por vía parenteral (por ejemplo, intramuscular o intravenosa), puede estar en forma de un líquido esterilizado, tal como una solución o suspensión.

25 La dosis del agente para el tratamiento de las úlceras puede variarse adecuadamente según el grado de la úlcera que ha de tratarse, el estado del paciente, etc.

1 Usualmente, es entre aproximadamente 10 y aproximadamente  
1000 mg/día/kg de peso del cuerpo. Por ejemplo, en la ad-  
ministración oral, la dosis adecuada es entre aproxima-  
5 damente 100 y aproximadamente 1.000 mg/día/kg de peso del  
cuerpo y, en la administración parenteral, la dosis ade-  
cuada es entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500  
mg/día/kg de peso del cuerpo.

La composición de esta invención para el trata-  
miento de las úlceras, debe incluir el ingrediente activo  
10 de la fórmula (I) en cantidades adecuadas para su adminis-  
tración en las dosis arriba ilustradas, y su cantidad es-  
tá comprendida, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 y  
aproximadamente el 99% en peso.

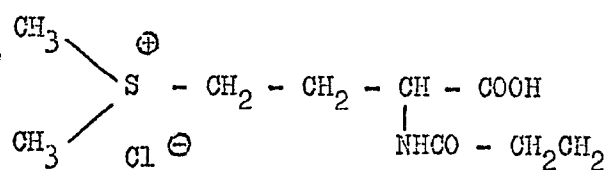
El ingrediente activo de esta invención tiene una  
15 baja toxicidad. La toxicidad aguda de los compuestos nú-  
meros 3, 14 y 17 mostrados en la Tabla I, se examinó con  
ratas macho y hembra SD (cuatro semanas de edad), tanto por  
administración oral como por administración intravenosa.  
En la administración oral, la  $DL_{50}$  de estos compuestos fue  
20 superior a los 5.000 mg/kg, tanto en las ratas macho como  
en las hembras, y en la administración intravenosa, la  $DL_{50}$   
fue superior a los 3.000 mg/kg. Cuando se administró por  
vía oral 3.000 mg/kg de cada uno de los compuestos, duran-  
te 14 días consecutivos, no se observó en los sujetos nin-  
25 gún estado anormal.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente in-  
vención con mayor detalle:

EJEMPLO 1

Cloruro de N-propionil-metilmetioninsulfonio de la  
fórmula:

1.



5

Se añadió anhídrido propiónico (26 g) a una solución de 20 g de cloruro de metilmetioninsulfonio en 50 ml de ácido acético, y se agitó la mezcla durante un día a la temperatura ambiente. Seguidamente, se añadieron 1,5 litros de éter etílico. La sustancia de aspecto de jalea, resultante, se separó y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice, con una mezcla de acetona/metanol (4/1 a 3/1) como eluyente. para proporcionar 22,0 g (rendimiento 86,0%) de cloruro de N-propionil-metilmetioninsulfonio, en forma de prismas incoloros, que tenían un punto de fusión de 125°C (descomposición).

15

Valores del análisis elemental para  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NSCl}$

	C	H	N	S
Calculado (%) :	42,26	7,09	5,48	12,54
Encontrado (%) :	42,54	6,94	5,60	12,22

20

RMN (5-10%  $\text{D}_2\text{O}$  solución,  $\delta$ ):

1,1 (3H, t,  $J=7$  cps,  $\text{CH}_3$ ),

2,2-2,7 (4H, m,  $\text{S-CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{COCH}_2$ ),

3,0 (6H, s,  $\text{S} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \oplus$ ),

25

3,45 (2H, t,  $J=8$  cps,  $\text{S-CH}_2$ ),

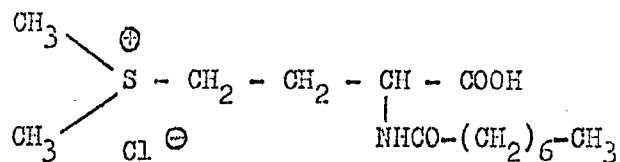
4,65 (1H, q,  $J=7$  cps, CH).

#### EJEMPLO 2

Cloruro de N-caprilil-metilmetioninsulfonio de la

fórmula

1



5

A una solución de 30 g de cloruro de metilmetionin-sulfonio se añadieron 100 ml de ácido n-caprílico y se añadieron adicionalmente 81 g de anhídrido n-caprílico para emulsificar la mezcla. La emulsión resultante se agitó a 30°C durante un día. Seguidamente, se añadió 1 litro de éter etílico. La sustancia resultante, de aspecto similar a la jalea, se separó y se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con una mezcla de acetona/metanol (4/1) como eluyente, para proporcionar 30,9 g (rendimiento 61,0%) de cloruro de N-caprililmetilmetioninsulfonio, en forma de aceite viscoso de color amarillo pálido.

10

15

Valores del análisis elemental para:  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{NSCl}$

	C	H	N	S
Calculado (%) :	51,59	8,66	4,30	9,84
Encontrado (%) :	51,87	8,43	4,34	9,62

20

RMN (5-10%  $\text{D}_2\text{O}$  solución,  $\delta$ ):

0,87 (3H, t, J=6 cps,  $\text{CH}_3$ ),

1,0-1,9 (10H, m,  $\text{NHCOCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ),

2,0-2,6 (4H, m,  $\text{S-CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{COCH}_2$ ),

25

2,92 (6H, s, S  $\begin{array}{l} \oplus \\ \diagdown \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH}_3 \end{array}$ ),

3,38 (2H, t, J=8 cps,  $\text{S-CH}_2$ ),

4,38-4,68 (1H, m, CH).

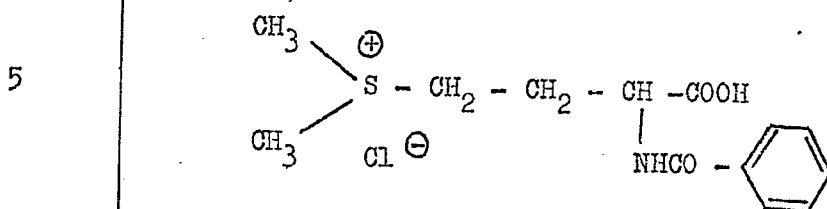
30

060978

1

EJEMPLO 3

Cloruro de N-benzoil-metilmetioninsulfonio de la fórmula



10

Se añadió anhídrido benzoico (45,2 g) a una solución de 20 g de cloruro de metilmetioninsulfonio en 50 ml de ácido acético, y se agitó la mezcla durante un día a la temperatura ambiente. Se añadió éter etílico (200 ml). La substancia resultante, de aspecto similar a la jalea, se separó y se disolvió en una mezcla de 15 ml de metanol y 15 ml de etanol. Además, se añadieron 60 ml de éter etílico y la substancia resultante, de aspecto similar a la jalea, se separó. Por reposo, solidificó. La recristalización en una mezcla de metanol y acetona proporcionó 12,0 g (rendimiento 40%) de cloruro de N-benzoil-metilmetioninsulfonio, en forma de agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 162 a 165°C (descomposición).

15

20

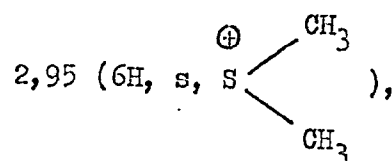
Análisis elemental para:  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NSCl}$

	C	H	N	S
Calculado (%) :	51,40	5,97	4,61	10,55
Encontrado (%) :	51,17	6,06	4,72	10,23

25

RMN (5-10%  $\text{D}_2\text{O}$  solución,  $\delta$ ):

2,1-2,65 (2H, m,  $\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),



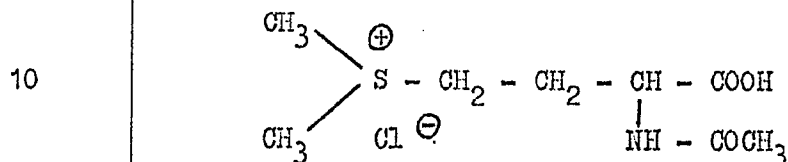
30

- 1 3,45 (2H, t, J=8 cps, S-CH<sub>2</sub>),  
 4,55 (1H, q, J=8 cps, CH),  
 7,47-8,0 (5H, m, H aromático).

5 Operando de la misma manera que en los ejemplos 1 a 3, se prepararon los compuestos de los ejemplos 4 a 21.

EJEMPLO 4

Cloruro de N-acetil-metilmctioninsulfonio de la fórmula



Rendimiento: 74%, Forma: Aceite viscoso amarillo pálido.

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución,  $\delta$ ):

- 15 2,1 (3H, s, SOCH<sub>3</sub>),  
 3,0 (6H, s, S  $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{S}^{\oplus} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$  ),

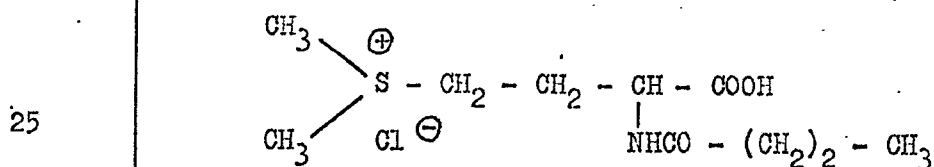
3,4 (2H, t, J=7 cps, S-CH<sub>2</sub>),

4,56 (1H, q, J=7 cps, CH).

20

EJEMPLO 5

Cloruro de N-butilil-metilmctioninsulfonio de la fórmula



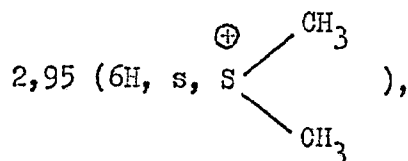
Rendimiento: 51%, Forma: Aceite viscoso amarillo pálido

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución, ):

- 30 0,9 (3H, t, J=7 cps, CH<sub>3</sub>),  
 1,35-1,95 (2H, m, CH<sub>2</sub>),

060978:

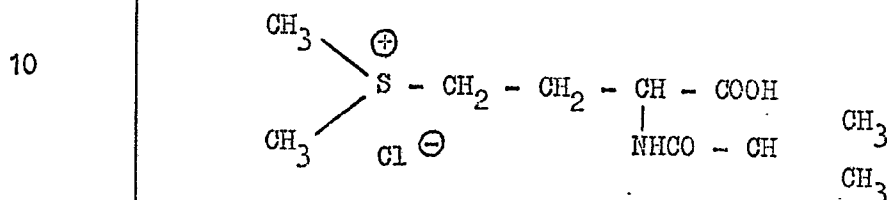
1 2,1-2,7 (4H, m, sS-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, COCH<sub>2</sub>),



5 3,42 (2H, t, J=7 cps, S-CH<sub>2</sub>).

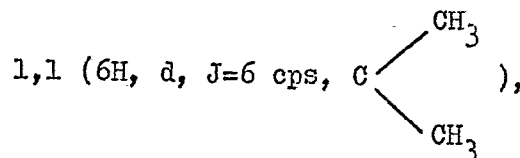
EJEMPLO 6

Cloruro de N-isobutiril-metilmetioninsulfonio de la fórmula

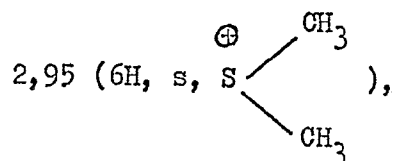


15 Rendimiento: 39,5%, Forma: agujas incoloras, punto de fusión: 142°C (descomposición) (recristalizado en metanol/acetona/éter).

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución, δ):



20 2,1-2,6 (3H, m, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, COCH),



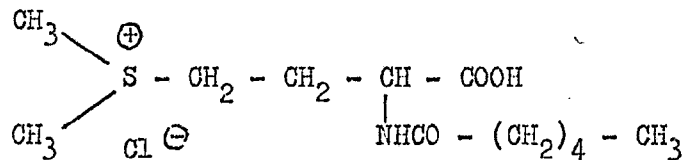
25 3,42 (2H, t, J=8 cps, S-CH<sub>2</sub>),

4,55 (1H, q, J=8 cps, CH).

EJEMPLO 7

Cloruro de N-caproil-metilmetioninsulfonio de la fórmula

1



Rendimiento: 51,2%, forma: aceite viscoso de color amarillento pálido,

5

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución,  $\delta$ ):

0,86 (3H, t, J=6 cps, CH<sub>3</sub>),

1,05-1,95 (6H, m, COCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>),

1,95-2,65 (4H, m, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, COCH<sub>2</sub>),

10

2,96 (6H, s, S  $\begin{array}{l} \oplus \\ \diagdown \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH}_3 \end{array}$ ),

3,43 (2H, t, J=8 cps, S-CH<sub>2</sub>),

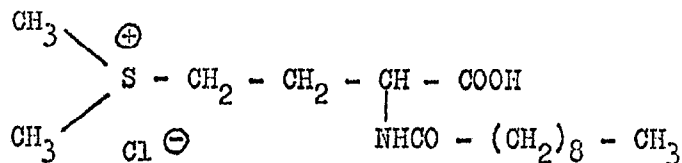
4,6 (1H, q, J=8 cps, CH).

15

#### EJEMPLO 8

Cloruro de N-caprilil-metilmetioninsulfonio de la fórmula:

20



Rendimiento: 25,4%, forma: aceite viscoso amarillo pálido.

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución,  $\delta$ ):

0,85 (3H, t, J=5 cps, CH<sub>3</sub>),

1,05-1,5 (14H, m, COCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>),

2,1-2,65 (4H, m, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, COCH<sub>2</sub>),

25

2,95 (6H, s, S  $\begin{array}{l} \oplus \\ \diagdown \text{CH}_3 \\ \diagup \text{CH}_3 \end{array}$ ),

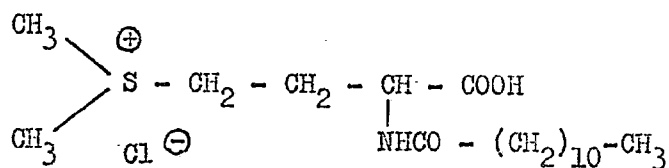
30

060978

1 3,4 (2H, t, J=8 cps, S-CH<sub>2</sub>),  
4,4-4,7 (1H, m, CH).

EJEMPLO 9

5 Cloruro de N-lauroilmetilmetioninsulfonio de la  
fórmula



Rendimiento: 20,9%, Forma: aceite viscoso amarillo pálido.

10 RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución,  $\delta$ ):

0,85 (3H, t, J=5 cps, CH<sub>3</sub>)

1,0-1,5 (18H, m, COCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>)

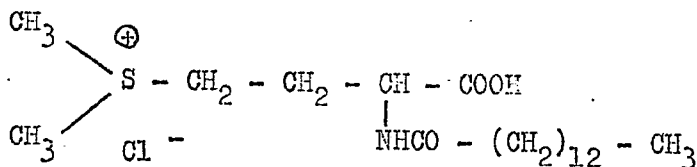
2,1-2,6 (4H, m, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, COCH<sub>2</sub>)

15 2,95 (6H, s, S  $\begin{array}{l} \oplus \\ \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$ ),

3,1-3,6 (2H, m, S-CH<sub>2</sub>).

EJEMPLO 10

20 Cloruro de N-miristoil-metilmetioninsulfonio de  
la fórmula



25 Rendimiento: 40%, Forma: aceite amarillo pálido.

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución,  $\delta$ ):

0,85 (3H, t, J=6 cps, CH<sub>3</sub>),

1,0-1,5 (22H, m, COCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>),

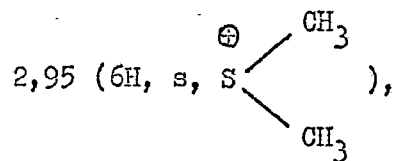
2,1-2,7 (4H, m, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, COCH<sub>2</sub>),

30

060978 :



1



3,42 (2H, t, J=8 cps, S-CH<sub>2</sub>),

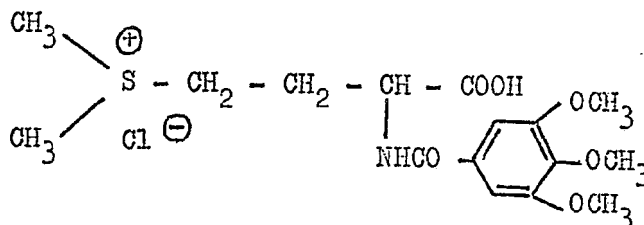
5

4,7 (1H, q, J=8 cps, CH).

EJEMPLO 13

Cloruro de N-3,4,5-trimetoxibenzoil-metilmetionin-sulfonio de la fórmula

10



Rendimiento: 58%, Forma: polvo incoloro. Punto de fusión: 67 a 70°C.

15

Valores análisis elemental para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>NSCl:

	C	H	N	S
Calculado (%) :	48,79	6,14	3,56	8,14
Encontrado (%) :	48,92	6,12	3,63	8,06

20

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución, δ):

2,2-2,87 (2H, m, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),

3,03 (6H, s, S<sup>⊕</sup> (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

3,50 (2H, t, J=8 cps, S-CH<sub>2</sub>),

3,85 (3H, s, 4-OCH<sub>3</sub>),

25

3,90 (6H, s, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

7,09 (2H, s, H aromático).

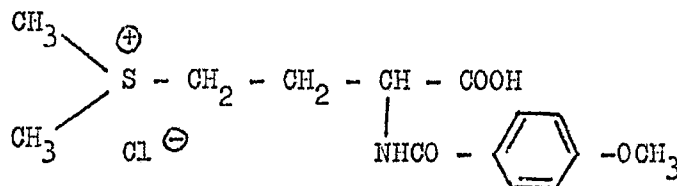
EJEMPLO 14

Cloruro de N-4-metoxibenzoil-metilmetioninsulfonio de la fórmula

30

060978.

1



5

Forma: Cristales granulares incoloros. Rendimiento: 36%,  
 P. de F: 141,5 - 144° (descomposición). (recristalizado en metanol/acetona).

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución,  $\delta$ ):

2,25-2,9 (2H, m, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),

10

$\oplus$   
 3,0 (6H, s, S (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

3,55 (2H, t, J=8 cps, S-CH<sub>2</sub>),

3,92 (3H, s, OCH<sub>3</sub>),

4,8 (1H, m, CH),

7,11 (2H, d, J=9 cps, 3,5-(H)<sub>2</sub>),

15

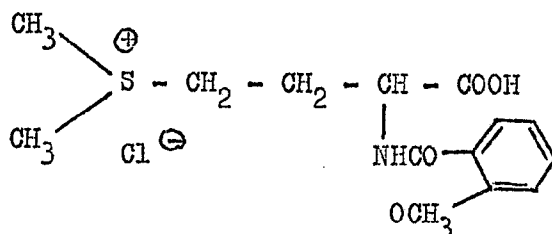
7,89 (2H, d, J=9 cps, 2,6-(H)<sub>2</sub>).

#### EJEMPLO 15

Cloruro de N-2-metoxibenzoil-metilmetioninsulfonio

de la fórmula

20



25

Rendimiento: 35%, Forma: agujas incoloras, punto de fusión:  
 141 a 143°C (descomposición) (recristalizado en metanol/acetona).

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución,  $\delta$ ):

2,35-2,84 (2H, m, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),

30

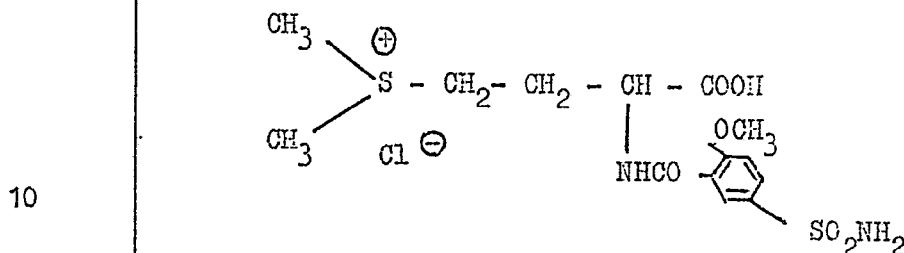
$\oplus$   
 3,0 (6H, s, S (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

060978

- 1 3,53 (2H, t, J=8 cps, S-CH<sub>2</sub>),  
 4,03 (3H, s, OCH<sub>3</sub>),  
 7,0-8,08 (4H, m, H aromático).

EJEMPLO 16

- 5 Cloruro de N-2-metoxi-5-sulfamoilbenzoil-metilmetio-  
 ninsulfonio de la fórmula



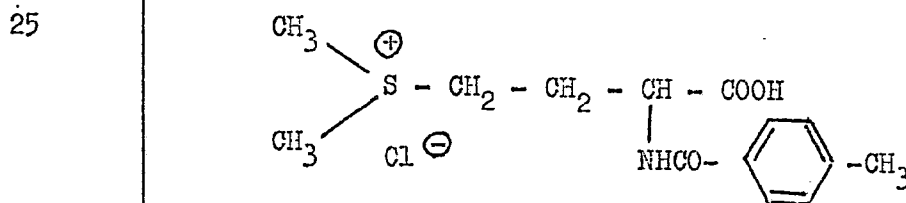
Rendimiento: 83%, Forma: Agujas incoloras, Punto de fusión:  
 160°C (descomposición) (recristalizado en metanol/acetona).

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución, δ):

- 15 2,28-2,84 (2H, m, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
 3,0 (6H, s, S (CH) ),  
 3,58 (2H, t, J=8 cps, S-OH),  
 4,08 (3H, s, OCH<sub>3</sub>),  
 7,26 (1H, d, J=9 cps, 3-H),  
 8,02 (1H, d, J=3 cps, d, J=9 cps, 4-H),  
 8,25 (1H, d, J=3 cps, 6-H)
- 20

EJEMPLO 17

Cloruro de N-4-metilbenzoil-metilmetioninsulfonio de  
 la fórmula



Rendimiento: 76%, Forma: Prismas incoloros, Punto de fusión:  
 166°C (descomposición) (recristalizado en metanol/acetona).

1

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución,  $\delta$ ):2,4-2,8 (2H, m, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),2,45 (3H, s, 4-CH<sub>3</sub>),

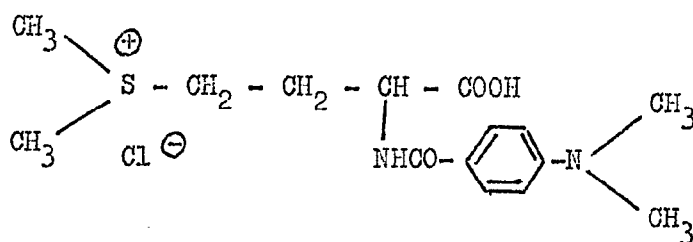
⊕

5

3,05 (6H, s, S (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),3,55 (2H, t, J=8 cps, S-CH<sub>2</sub>),7,40 (2H, d, J=9 cps, 3,5-(H)<sub>2</sub>),7,85 (2H, d, J=9 cps, 2,6-(H)<sub>2</sub>).EJEMPLO 18

10

Cloruro de N-4-dimetilaminobenzoil-metilmationinsul-  
fonio de la fórmula:



15

Rendimiento: 38%, forma: agujas incoloras; Punto de fusión:  
160 a 162°C (descomposición) (Recristalizado en metanol/ace-  
tona).

20

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución,  $\delta$ ):2,33-2,78 (2H, m, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),

⊕

3,0 (6H, s, S (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),3,24 (6H, s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),3,5 (2H, t, J=8 cps, S-CH<sub>2</sub>),

25

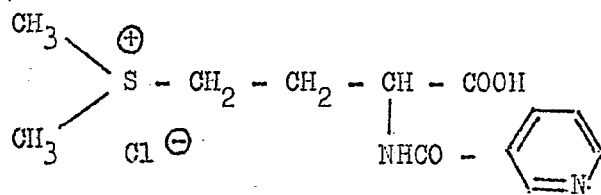
7,45 (2H, d, J=9 cps, 3,5-(H)<sub>2</sub>),7,98 (2H, d, J=9 cps, 2,6-(H)<sub>2</sub>).EJEMPLO 19

30

Cloruro de N-nicotinoil-metilmationinsulfonio de la  
fórmula:

060978

1



5

Rendimiento: 36%, Forma: polvo incoloro, Punto de fusión: 82°C (descomposición) (recristalizado en metanol/acetona/éter).

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución,  $\delta$ ):

2,32-2,85 (2H, m, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),

$\oplus$

3,0 (6H, s, S (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

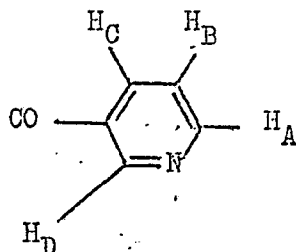
10

3,55 (2H, d, J=8 cps, S-CH<sub>2</sub>),

8,05 (1H, q, J=8 cps, H<sub>B</sub>),

8,7-9,25 (3H, m, H<sub>A</sub>, H<sub>C</sub>, H<sub>D</sub>).

15

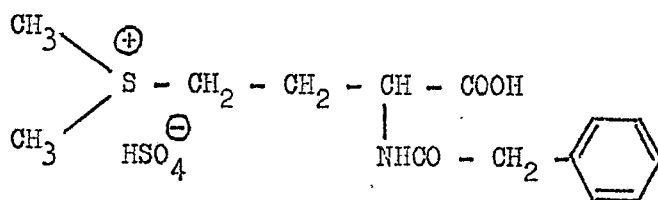


20

#### EJEMPLO 20

Disulfato de N-fenilacetil-metilmationinsulfonio de la fórmula

25



Rendimiento: 41%, forma: prismas incoloros, Punto de fusión: 135°C (descomposición) (recristalizado en metanol/acetona).

30

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución,  $\delta$ ):

060978

1

2,15-2,6 (2H, m, CH<sub>2</sub>),

⊕

2,85 (6H, s, S (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),3,28 (2H, t, J=8 cps, S-CH<sub>2</sub>),

5

3,7 (2H, s, COCH<sub>2</sub>),

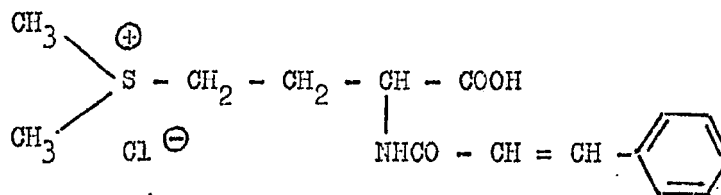
4,58 (1H, q, J=8 cps, CH),

7,45 (5H, s, H aromático).

EJEMPLO 21

Cloruro de N-cinamoil-metilmetioninsulfonio de la fórmula

10



Rendimiento: 37%, Forma: Agujas incoloras, Punto de fusión: 129-132°C (descomposición) (Recristalizado en metanol/acetona/éter).

15

RMN (5-10% D<sub>2</sub>O solución, δ):2,35-2,86 (2H, m, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),

⊕

20

3,14 (6H, s, S (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),3,63 (2H, t, J=8 cps, S-CH<sub>2</sub>),

4,7-5,03 (1H, m, CH)

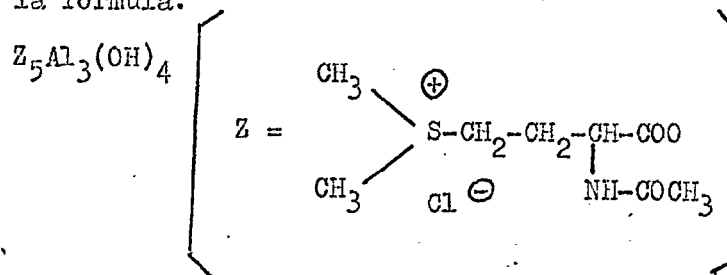
6,85 (1H, d, J=8 cps, COCH = ),

7,37-7,93 (6H, m, =CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

25

EJEMPLO 22

Cloruro de aluminio N-acetil-metilmetioninsulfonio de la fórmula:



30

060978

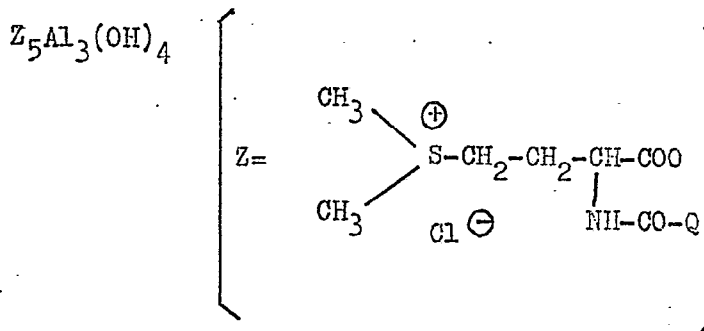
1 Se añadió una suspensión de 9,7 g de isopropóxido  
 de aluminio en 14 ml de isopropanol, a una solución de 23  
 g de cloruro de N-acetil-metilmctioninsulfonio en 96 ml de  
 5 agua, con agitación, a 60°C. La mezcla se agitó adicional-  
 mente durante 1,5 horas y el isopropanol se separó por des-  
 tilación. Se añadió agua (100 ml) y la emulsión resultante  
 se filtró utilizando cerita. El filtrado se concentró para  
 producir 24 g de una sustancia de aspecto similar a la ja-  
 10 lea. Esta se disolvió en 5 ml de metanol y se añadieron 50  
 ml de acetona y 50 ml de éter etílico. El disolvente se se-  
 paró por decantación, y el residuo se mezcló con 50 ml de  
 acetona y 50 ml de éter etílico, y se purificó para propor-  
 15 cionar 20,0 g (77,8%) de cloruro de aluminio-N-acetilmetil-  
 metioninsulfonio, en forma de polvo incoloro que tenía un  
 punto de fusión de 138°C (descomposición).

Análisis elemental para  $C_{40}H_{70}O_{19}N_5S_5Cl_3Al_3$ :

	C	H	N	S
Calculado (%) :	35,52	5,89	5,18	11,85
Encontrado (%) :	35,11	6,22	5,22	11,83

20 EJEMPLOS 23 a 28

Operando del mismo modo que en Ejemplo 36, se pre-  
 pararon los compuestos que se muestran en la tabla siguien-  
 te:



1

5

10

15

20

25

30

060978:

Ejemplo	Q	Rendimien- to (%)	Forma	Punto de fusión	Fórmula molecular
23	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	68,0	Polvo incoloro		$\text{C}_{45}\text{H}_{89}\text{O}_{19}\text{N}_5\text{S}_5\text{Cl}_5\text{Al}_3$
24	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	42,9	"		$\text{C}_{50}\text{H}_{99}\text{O}_{19}\text{N}_5\text{S}_5\text{Cl}_5\text{Al}_3$
25	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	57,8	"		"
26	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	64,8	"		$\text{C}_{60}\text{H}_{119}\text{O}_{19}\text{N}_5\text{S}_5\text{Cl}_5\text{Al}_3$
27	$(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	73,5	"		$\text{C}_{70}\text{H}_{139}\text{O}_{19}\text{N}_5\text{S}_5\text{Cl}_5\text{Al}_3$
28	$\text{C}_6\text{H}_5$	78,9	"	105 (descomp.)	$\text{C}_{65}\text{H}_{89}\text{O}_{19}\text{N}_5\text{S}_5\text{Cl}_5\text{Al}_3$

1 Se ensayaron farmacológicamente algunos ejemplos típicos del compuesto de esta invención, y los resultados se muestran a continuación.

5 Ensayo Nº I : Actividad inhibidora sobre las úlceras inducidas por la aspirina.

Las ratas, 10 en cada grupo, se dividieron en un grupo al que no se administraron los compuestos (testigo) y grupos a los que se administraron. Cada uno de los compuestos de ensayo fue administrado por vía oral en las dosis que se muestran en la Tabla A siguiente, y una hora más tarde, se administró aspirina por vía oral, en una dosis de 70 mg/kg. Una hora después de la administración de la aspirina se sacrificaron las ratas. En cada una de las ratas se midieron los diámetros de las úlceras generadas en el estómago, y el total de los diámetros de la totalidad de las úlceras se definió como índice de úlcera. Se administró aspirina al grupo testigo del mismo modo que arriba, a excepción de que no se les administraron compuestos de ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla A. En las siguientes tablas, los números de los compuestos de ensayo corresponden a los de los compuestos mostrados en la Tabla I anterior.

Tabla A

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg, p.o.)	Índice de úlcera mm (media $\pm$ S.E.)	Porcentaje de inhibición (%)
Testigo	-	90 $\pm$ 7,4	-
Nº 3	100	66 $\pm$ 11	27
Nº 3	300	35 $\pm$ 8,7	61
Nº 8	100	18,9 $\pm$ 4	79

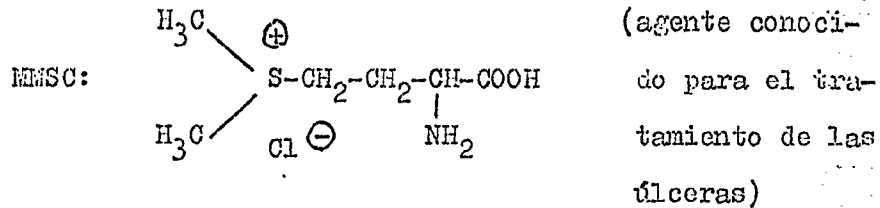
1

Tabla A (cont.)

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg, p.o.)	Índice de úlcera mm (media $\pm$ S.E.)	Porcentaje de inhibición (%)
Nº 14	100	104 $\pm$ 9	-
Nº 14	300	12 $\pm$ 3	87
MMSC (comparación)	300	51 $\pm$ 13	43

Nota

10



## Ensayo Nº II:

15

Actividad inhibidora sobre las úlceras inducidas por el ácido acético.

Las ratas, 10 en cada grupo, se dividieron en un grupo al que no se administraron compuestos (testigo), y grupos a los que se administraron.

20

0,05 ml de una solución acuosa de ácido acético al 10% se inyectaron en la membrana subserosa de la parte glandular de las ratas, para generar úlceras. Al 8º día después de la generación, se sacrificaron las ratas y se midieron las áreas de las úlceras generadas en el estómago, confeccionándose un índice de úlcera. Cada uno de los compuestos de ensayo se administró por vía oral en las dosis mostradas en la Tabla B, dos veces por día, durante 7 días, empezando al día siguiente del día en que se generó la úlcera.

25

30

060978

Los resultados se muestran en la Tabla B.

1

Tabla B

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg, p.o.)	Índice de úlcera mm (media $\pm$ S.E.)	Porcentaje de inhibición (%)
Testigo	-	10,5 $\pm$ 1,8	-
5 Nº 3	100	5,8 $\pm$ 1,2	44,8
Nº 3	300	3,8 $\pm$ 1,8	63,8
Nº 14	100	10,5 $\pm$ 0,5	-
Nº 14	300	6,5 $\pm$ 1,8	38,0
Nº 17	100	9,0 $\pm$ 1,8	14,3
10 Nº 17	300	4,0 $\pm$ 0,9	61,9
MMSC			
(comparación)	100	9,2 $\pm$ 1,0	12,2
"	300	8,1 $\pm$ 1,6	22,9

15

Ensayo Nº III: Actividad inhibidora sobre úlceras inducidas por el compuesto 48/80.

Las ratas, 10 en cada grupo, se dividieron en un grupo al que no se administró el compuesto (testigo) y grupos a los que se administró.

20

Cada uno de los compuestos de ensayo fue administrado oralmente a las ratas, en las dosis mostradas en la Tabla C. Treinta minutos más tarde se inyectaron a las ratas, por vía subcutánea, 2 mg/kg del compuesto 48/80.

25

Las ratas se sacrificaron 3 horas más tarde y se determinó un índice de úlcera con las úlceras generadas sobre la membrana mucosa del estómago, de la misma manera que en el ensayo número 1. Los resultados se muestran en la Tabla C.

1

Tabla C

	Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg, p.o.)	Indice de úlcera mm (media $\pm$ S.E.)	Porcentaje de inhibición (%)
	Testigo	-	19 $\pm$ 1,8	-
5	Nº 3	100	12 $\pm$ 1,7	37
	Nº 3	300	5 $\pm$ 0,9	71
	Nº 14	100	13 $\pm$ 2,0	32
	Nº 14	300	5 $\pm$ 0,8	74
	MESC			
10	(comparación)	300	6 $\pm$ 0,5	67

Ensayo Nº IV: Actividad inhibidora sobre las úlceras inducidas por la tensión.

15 Las ratas, 10 en cada grupo, se dividieron en un grupo al que no se administraron compuestos (testigo) y grupos a los que se administraron.

20 Las ratas se sujetaron durante 15 horas, y cada uno de los animales fue inmovilizado en cada uno de los compartimientos de la jaula donde iban a ser sometidos a tensión. Las jaulas se sumergieron seguidamente en un baño de agua mantenido a 23°C, durante 7 horas. Seguidamente se sacrificaron las ratas y se midieron las longitudes de las úlceras generadas en el estómago, definiéndose un índice de úlcera.

25 Los compuestos de ensayo fueron administrados por vía oral en las dosis mostradas en la Tabla D, al mismo tiempo que se sometía a los animales a tensión.

Los resultados se muestran en la Tabla D.

1

Tabla D

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg, p.o.)	Indice de úlcera mm (media $\pm$ S.E.)	Porcentaje de inhibición (%)
Testigo	-	16,7 $\pm$ 2,9	-
5 N <sup>o</sup> 3	100	70,4 $\pm$ 5,2	-
N <sup>o</sup> 3	300	9,2 $\pm$ 1,6	45
N <sup>o</sup> 14	100	9,4 $\pm$ 1,1	44
N <sup>o</sup> 14	300	8,7 $\pm$ 1,5	48
N <sup>o</sup> 22	100	14,7 $\pm$ 0,1	12
10 N <sup>o</sup> 22	300	8,8 $\pm$ 0,5	47
EMSC			
(comparación)	200	15,0 $\pm$ 2,0	10
"	400	12,2 $\pm$ 1,9	27

15

Ensayo N<sup>o</sup> V: Actividad sobre la circulación sanguínea en la mucosa zonal.

20

Se utilizaron perros como animales experimentales. En la capa submucosa del centro de la pared interior del estómago de los perros, se colocó un electrodo de tipo de placa. operando quirúrgicamente a los perros bajo anestesia. Mediante el método del termopar, se determinó la circulación sanguínea en la membrana mucosa del estómago. Cada uno de los compuestos de ensayo fue administrado por vía intravenosa, en las dosis mostradas en la Tabla E, una hora después de la colocación del electrodo.

25

Los resultados se muestra en la Tabla E.

1

Tabla E

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg, p.o.)	Aumento (%) de la circulación sanguínea de la membrana mucosa del estómago
---------------------	---------------------	--

5	Nº 3	30	54
	Nº 3	100	182
	Nº 14	30	29
	Nº 14	100	173
	Nº 17	30	19
10	Nº 17	100	152

EMSC

(comparación)	30	10
"	100	65

15

Ensayo Nº VI: Actividad sobre la circulación sanguínea en la arteria gástrica izquierda.

Perros tratados con heparina fueron operados quirúrgicamente bajo anestesia, y en la arteria gástrica se colocó una sonda de un medidor de circulación electromagnética.

20

Cada uno de los compuestos de ensayo fue inyectado por vía intramuscular en la arteria gástrica izquierda, una hora después del montaje de la sonda.

Los resultados se muestran en la Tabla F.

Tabla F

25

Compuesto	Dosis (mg/kg, i.a.)	Cantidad en que aumentó la circulación sanguínea en la arteria gástrica izquierda (ml/minuto)
-----------	---------------------	---

Nº 1	10	14,0
Nº 2	10	23,6

30

060978

1

Tabla F (cont.)

Compuesto	Dosis (mg/kg, i.a.)	Cantidad en que aumentó la circulación sanguínea en la arteria gástrica iz- quierda (ml/minuto).
-----------	---------------------------	--

5

Nº 4	10	11,2
------	----	------

Nº 5	10	10,8
------	----	------

Nº 7	10	9,5
------	----	-----

MMSC

(compara-

10

ción)	10	6,2
-------	----	-----

Ensayo Nº VII: Actividad sobre la secreción de ácido por estímulo mediante gastrina.

15

Bajo anestesia, se irrigó el interior del estómago de un perro, con una solución salina fisiológica, y el líquido de irrigación que fluía de una cánula insertada en el píloro, se recogió cada 10 minutos. Se determinó la acidez total de los líquidos de irrigación, utilizando una solución acuosa de hidróxido sódico 0,1 N. Cuando la acidez total del líquido de irrigación resultó constante, se

20

inyectó gastrina de manera continua en la vena, en una cantidad de 1 g/kg/hora. Noventa minutos después de la inyección de la gastrina, se inyectaron por vía intravenosa cada uno de los compuestos de ensayo. Los resultados fueron valorados por el porcentaje de la acidez total después de la administración de los compuestos de ensayo, comparado con la acidez total a los 90 minutos después de la inyección de la gastrina.

25

Los resultados obtenidos con los compuestos número 3 (figura 1), número 7 (figura 2), número 13 (figura 3) y número 14 (figura 4) se muestran en los dibujos que se

1 acompañan. En los dibujos,  $-\bigcirc-\bigcirc-$  representa los resultados con un grupo de control (al que no se habían administrado los compuestos de ensayo);  $-\triangle-\triangle-$ , los resultados con un grupo al que se habían administrado 30 mg/kg del compuesto de ensayo; y  $-X-X-$ , los resultados con un grupo al que se habían administrado 100 mg/kg del compuesto de ensayo.

5  
10 En las figuras 1 a 4 puede verse que los compuestos de esta invención poseen una acción inhibidora de la secreción de ácido. En dichas figuras en ordenadas se representa el % de secreción de ácido (%) y en abscisas el tiempo en minutos.

15 Ensayo N<sup>o</sup> VIII: Actividad favorecedora de la curación de la herida.

Como animales experimentales se utilizaron ratas macho Wister, utilizándose 10 ratas en cada grupo.

20 Las ratas fueron anestesiadas con éter, y se les practicó una herida incisa que se extendía longitudinalmente, de 5 cm de longitud, a lo largo de la línea media del lomo. La herida se cerró mediante cuatro grapas metálicas, espaciadas a intervalos de 1 cm. Empezando al día siguiente, se administraron por vía oral cada uno de los compuestos de ensayo, en una dosis de 300 mg/kg, dos veces al día. Cinco días más tarde se sacrificaron las ratas con éter, y de cada una de las ratas se cortó una pieza de piel que tenía tres heridas en el centro. Se fijó uno de los extremos de la pieza de piel, y se ejerció un esfuerzo sobre el otro extremo, colgándole una carga. Se midió el peso

30  
060978

1 (resistencia a la tracción) necesario para el desgarramiento de la zona herida de la pieza de piel.

Los resultados se muestran en la Tabla G.

Tabla G

5 <u>Compuesto de ensayo.</u>	<u>Resistencia a la tracción (g/cm)</u>
Testigo	158,9 ± 12,1
Nº 3	233,3 ± 7,9
Nº 17	211,8 ± 5,9
MMSC	
10 (comparación)	139,7 ± 8,3

De los resultados mostrados en la Tabla G puede verse que los compuestos de esta invención poseen una acción favorecedora del curado de las heridas.

Ensayo Nº IX: Actividad antialérgica.

15 Como animales experimentales se utilizaron ratas macho Wister, formando grupos de 10 ratas en cada uno.

A las ratas se administraron por vía intraperitoneal, 5 ml de anti-ovoalbúmina diluida con suero de ratón a 50 veces.

20 Dos horas más tarde se administraron por vía intraperitoneal, 5 ml de una solución de Tyrod, que contenía 2 mg de albúmina de clara de huevo y 25 unidades de heparina. Cinco minutos más tarde se cortó la cabeza a cada una de las ratas y se dejó que las ratas se desangraran hasta morir. De este modo, se recogieron las ascitis. Las ascitis fueron centrifugadas a 200 G durante 5 minutos. Se determinó la histamina en el líquido sobrenadante y en el precipitado, mediante un método de fluorescencia, y, de acuerdo con la siguiente ecuación, se calculó la proporción de histamina liberada.

25

30

1 Cada uno de los compuestos de ensayo fueron administrados por vía intraperitoneal, 1 minuto antes de la aplicación del antígeno. Los resultados se muestran en la Tabla H.

5 Proporción de histamina liberada (%) =  $\frac{\text{Cantidad de histamina en el líquido sobrenadante}}{\text{Cantidad de histamina en el precipitado + cantidad de histamina en el líquido sobrenadante}} \times 100$

10

Tabla H

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg, i.p.)	Proporción de histamina liberada (%)	Porcentaje de inhibición (%)
15 Testigo	-	38,2	-
Nº 3	30	22,7	40,6
Nº 14	30	23,5	38,5
MMSC (comparación)	30	24,7	35,3

20 Ejemplos de formulación

A continuación se muestran varios ejemplos de la formulación de la composición de esta invención para el tratamiento de las úlceras. Estas composiciones pueden producirse mediante métodos ordinarios.

25

1. Tabletas	Cantidad por tableta
Cloruro de N-benzoilmetilmetioninsulfonio	25 mg
Bicarbonato sódico	250 mg
Neosilina	100 mg

30

1	2. Polvo	Cantidad por gramo
	Cloruro de N-4-metilbenzoil	
	metilmetioninsulfonio	50 mg
	Neosilina	400 mg
5	Carbonato cálcico	200 mg
	Carbonato magnésico	150 mg
	3. Gránulo	Cantidad por gramo
	Cloruro de N-4-metoxibenzoil	
	metilmetioninsulfonio	250 mg
10	4. Preparación para inyección	
	N-4-metoxibenzoil-MMSC	150 mg/ampolla
	Agua destilada para preparacio-	
	nes para inyección	2 ml
15	5. Preparación para inyección para	
	administración intravenosa	
	N-4-benzoil-MMSC	500 mg/ampolla
	Para el uso, se disuelve en 20 ml	
	de una preparación para inyección	
	de glucosa al 20%.	

20

25

30

060978

1

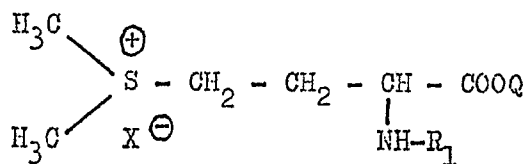
REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

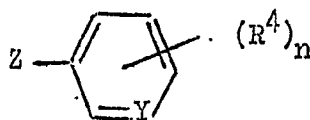
1ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto de metilmetioninsulfonio de la fórmula:



15

en la que  $\text{X}^\ominus$  representa un anión,  $\text{R}_1$  representa un grupo acilo de la fórmula  $-\text{COR}^3$ , en la cual  $\text{R}^3$  representa un grupo alcoholilo con 1 a 20 átomos de carbono, el grupo  $(\text{CH}_2)_2$  COOH o el grupo

20



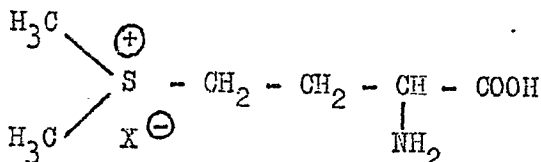
25

en el cual Z representa un enlace directo o un enlace metileno o vinileno, Y representa C ó N,  $\text{R}^4$  representa un miembro seleccionado de la clase consistente en un átomo de hidrógeno, grupos alcoholilo inferiores, grupos alcoxi inferiores, grupos di-alcoholilo inferior-amino y un grupo sulfamilo,  $n$  es un número entero de 1 a 3, y dos o más de los grupos  $\text{R}^4$  pueden ser iguales o diferentes; y Q re-

30

060978

1 presenta hidrógeno, un metal o un resto formador de complejo metálico, que comprende acilar un compuesto de metilmetioninsulfonio de la fórmula:



5 en donde X<sup>⊖</sup> es como se ha definido anteriormente, y opcionalmente, convertir un compuesto acilado obtenido en una sal metálica.

10

2ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto de metilmetioninsulfonio.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

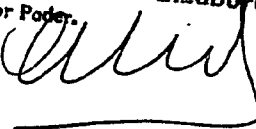
15

Esta Memoria consta de CUARENTA Y CINCO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18. SET. 1978

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder.



20

25

Fig. 1

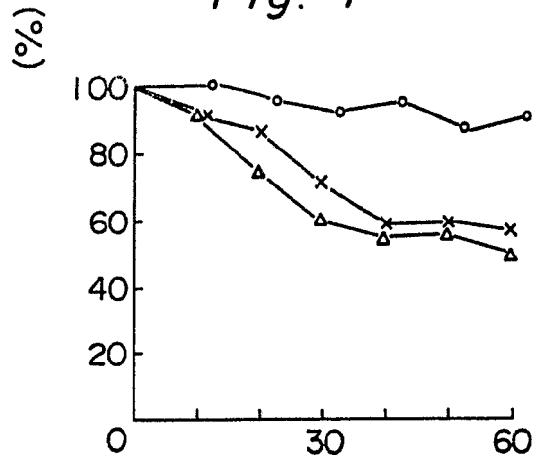
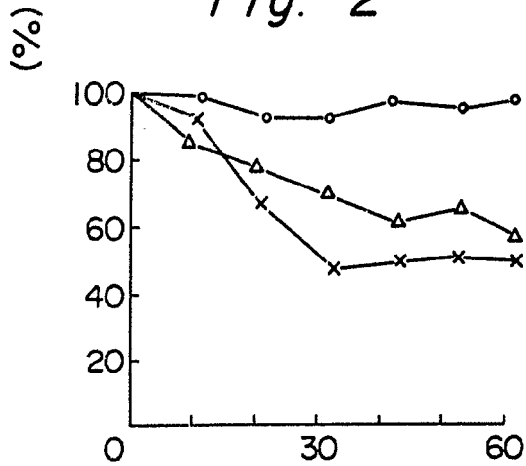


Fig. 2



Fernando de Elizaburu  
Por Poder

69079

Fig. 3

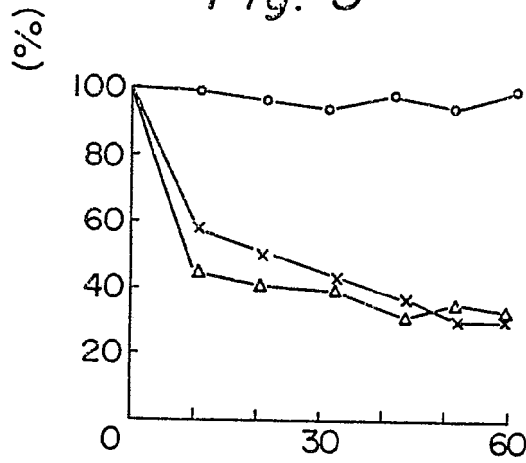
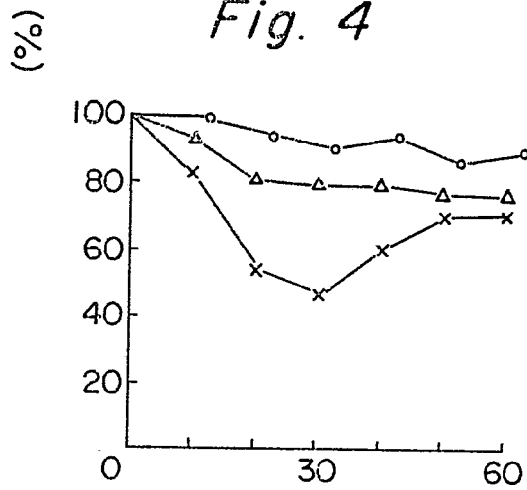


Fig. 4



Fernando de Azavedo  
Por Poderes