



ESPAÑA

|       |                                     |       |
|-------|-------------------------------------|-------|
| 19 ES | 11 NUMERO<br>482.989/1              | 10 A1 |
|       | 21                                  |       |
|       | 22 FECHA DE PRESENTACION<br>30.7.79 |       |

**PATENTE DE INVENCION**

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

**CADUCADO**

|   |                     |                           |
|---|---------------------|---------------------------|
| 30 PRIORIDADES:<br>31 NUMERO<br>929.424 | 32 FECHA<br>31.7.78 | 33 PAIS<br>Estados Unidos |
|---|---------------------|---------------------------|

|                        |  |                                      |
|------------------------|--|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07C143/38; A61K31/205 | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|------------------------|--|--------------------------------------|

54 TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE CARBOXI-(FENIL O TOLLIL)-SULFONIO.

71 SOLICITANTE (ES)  
SANDOZ A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
CH-4002, BASLE - SUIZA.

72 INVENTOR (ES)  
Kathawala Faizulla Gulamhuseis, quién cedió sus derechos para España a la Firma solicitante.

73 TITULAR (ES)  
El mismo solicitante.

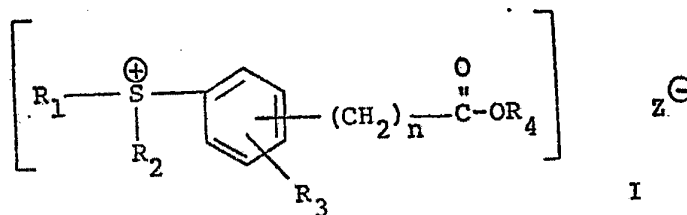
74 REPRESENTANTE  
D. BERNARDO UNGRÍA GOIBURU.

Caso 600-6791/X

SALES DE CARBOXI-(FENIL O TOLIL)-SULFONIO, SU PREPARACION Y SU UTILIZACION COMO AGENTES CON ACTIVIDAD CONTRA LA OBESIDAD

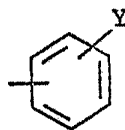
5 La presente invención tiene por objeto sales de carboxi-(fenil o toliil)-sulfonio, su preparación y su utilización como agentes farmacéuticos, así como composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

La invención se refiere, en particular, a compuestos de fórmula I,



en la que  $R_1$  significa alquilo ( $C_8-C_{24}$ ),

10  $R_2$  significa alquilo ( $C_1-C_6$ ) ( $=R'_2$ ) o fenilo sin substituir, o un grupo fenilo substituído de fórmula



en la que Y significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo ( $C_1-C_4$ ) o alcoxi ( $C_1-C_4$ ),

15  $R_3$  significa hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ) o alcoxi ( $C_1-C_3$ ),

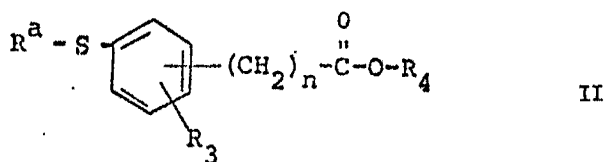
$R_4$  significa hidrógeno, o alquilo ( $C_1-C_6$ ) ( $=R'_4$ ),

n significa 0 ó 1, y

$Z^{\ominus}$  significa un anión que forma con el catión correspondiente una sal no tóxica aceptable desde el punto de vista farmacéutico,

5 con el requisito de que  $R_2$  signifique un grupo alquilo cuando  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno.

10 La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar, en presencia de una sal de metal susceptible de ceder un anión  $Z^{\ominus}$ ,  $Z^{\ominus}$  siendo tal como definida más arriba, compuestos de fórmula II

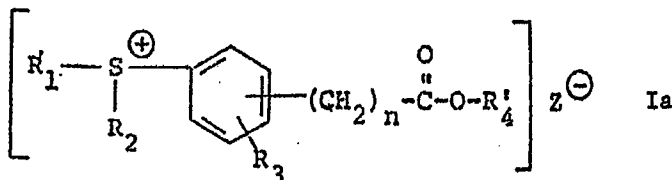


en la que  $R^a$  significa  $R_1$  o  $R_2$ ,  
y  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen las significaciones definidas más arriba,

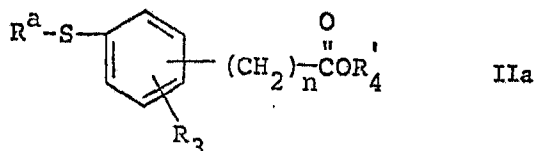
15 con un agente de alquilación que transfiere un grupo alquilo  $R_1$  cuando  $R^a$  representa  $R_2$ , o un grupo alquilo  $R_2'$  según arriba definido, cuando  $R^a$  significa  $R_1$ ,  
y, cuando se requiere, se reemplaza el anión  $Z^{\ominus}$  en los compuestos de fórmula I así obtenidos, por otro anión  $Z^{\ominus}$  mediante reacción  
20 con un ácido o una sal que contienen el anión a introducir.

La invención proporciona en particular un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, caracterizado porque

a) para preparar un compuesto de fórmula Ia,



en la que  $R_4'$  tiene la significación definida más arriba,  
se hace reaccionar un compuesto de fórmula IIa,



en la que  $n$ , y  $R_4'$  tienen las significaciones definidas  
más arriba, y

5  $R^a$  significa  $R_1$  o  $R_2$ , según arriba definido,  
con un halogenuro de alquilo de fórmula IIIa



en la que X significa bromo o yodo,

y  $R^b$  significa o bien  $R_1$  cuando  $R^a$  significa  
 $R_2$ , o bien significa  $R_2'$  cuando  $R^a$  es  $R_1$ ,

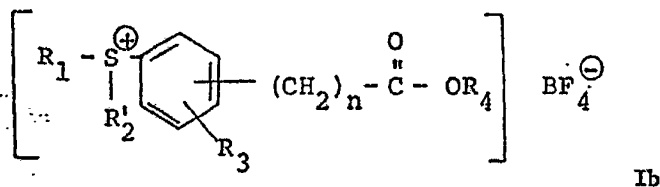
10 en presencia de una sal de fórmula IV



en la que Z tiene la significación indicada para  $Z^{\ominus}$

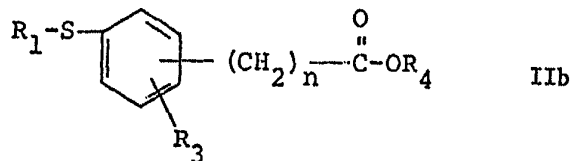
y M significa un metal que forma con X una  
sal MX;

b) para preparar un compuesto de fórmula Ib,



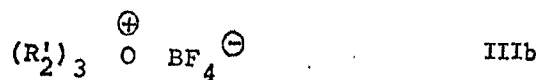
15 en la que  $R_1$ ,  $R_2'$ ,  $R_3$ ,  $n$  y  $R_4$  tienen las significaciones  
definidas más arriba,

se hace reaccionar un ácido alquiltio aromático de fórmula IIb,



en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $n$  tienen las significaciones definidas más arriba,

con un tetrafluoroborato de trialquiloxonio de fórmula IIIb



5            en la que  $\text{R}'_2$  tiene la significación arriba definida, y, en caso dado, se reemplaza el anión  $\text{Z}^\ominus$  presente en el compuesto de fórmula I así obtenido por otro anión  $\text{Z}^\ominus$ , mediante reacción con un ácido o una sal que contiene el anión a introducir.

10            La reacción de alquilación según la invención, en particular la reacción de alquilación de los compuestos de fórmula IIa con los compuestos de fórmula IIIa según el procedimiento a) se efectúa de preferencia en condiciones esencialmente anhidras a temperaturas moderadas, por ejemplo a una temperatura comprendida entre 15 y 40°, en un disolvente inerte, por ejemplo nitrometano o tolueno. Se mez-  
 15            clan ventajosamente los componentes de la reacción, en particular los compuestos de las fórmulas IIa y IIIa, con el disolvente y la sal, por ejemplo una sal de fórmula IV, operando siempre con precaución, protegiéndolos especialmente de la luz. De preferencia se opera en una atmósfera inerte, por ejemplo en una atmósfera de ni-  
 20            trógeno anhidro. Se utiliza de preferencia un exceso de agente de alquilación, en particular del halogenuro de alquilo de fórmula IIIa, lo que se recomienda vivamente para la mayoría de los casos, a fin de aumentar el rendimiento en productos finales deseados. El metal presente en la sal utilizada, es decir, en el compuesto de

fórmula IV, debe elegirse de modo que la sal resultante, es decir, la sal de fórmula MX, sea insoluble o relativamente menos soluble en el medio que la sal utilizada inicialmente, es decir, que el compuesto de fórmula IV. Las sales apropiadas de fórmula MZ comprenden las sales de metales nobles, de preferencia las sales de plata. Se pueden citar asimismo las sales de mercurio. Como aniones  $Z^{\ominus}$  apropiados, pueden citarse los iones tetrafluoroborato, trifluorometilsulfonato y perchlorato. Z puede representar igualmente alquilsulfonato y fenilsulfonato, por ejemplo metanosulfonato, fenilsulfonato y p-toluenosulfonato. Como ejemplos de sales preferidas de fórmula IV, pueden citarse el trifluorometilsulfonato de plata y, en particular, el tetrafluoroborato de plata. Se separa la sal MX del medio de la reacción según métodos conocidos y se recoge el producto deseado a partir de la fase del disolvente procediendo de manera conocida.

Cuando se desea obtener un compuesto de fórmula Ia en la que  $R_2$  es diferente del grupo alquilo, se utiliza un compuesto de fórmula IIa en la que  $R^a$  significa un grupo  $R_2$  diferente del grupo alquilo y un compuesto de fórmula IIIa en la que  $R^b$  significa  $R_1$ .

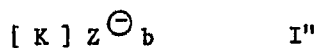
El procedimiento b) se realiza de preferencia en un disolvente inerte, en particular en cloruro de metileno, a una temperatura moderada, en particular a temperatura ambiente.

Al utilizar cantidades equivalentes de compuesto de fórmula IIIb, se obtienen los compuestos correspondientes de fórmula Ib en los que  $R_4$  significa hidrógeno y, con un exceso de compuesto de fórmula IIIb, se obtienen compuestos correspondientes de fórmula Ib en donde  $R_4$  tiene la significación de  $R'_4$ .

Para reemplazar el anión  $Z^{\ominus}$  en los compuestos finales obtenidos, se puede proceder según métodos conocidos utilizados para el intercambio de aniones. Se puede transformar, por ejemplo, un compuesto de fórmula I',

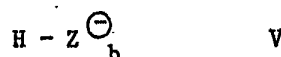


en un compuesto de fórmula I''



fórmulas en las que K representa el resto catiónico de compuestos de fórmula I, y  $Z^{\ominus}_a$  y  $Z^{\ominus}_b$  representan, cada una, un anión  $Z^{\ominus}$  diferente el uno del otro., capaces de formar productos finales.

- 5                    Así, para preparar los compuestos de fórmula I'', se calienta un compuesto de fórmula I' en un disolvente polar, en presencia de un ácido de fórmula V,



en la que  $Z^{\ominus}_b$  tiene la significación arriba definida,

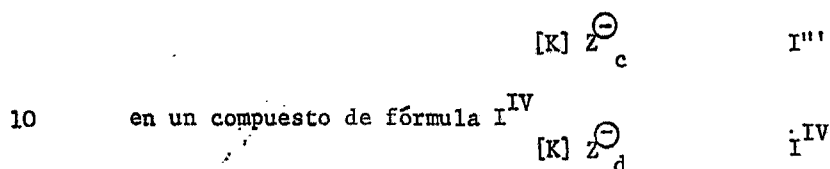
- 10                    a una temperatura comprendida entre 55 y 120°, de preferencia entre 65 y 100°; se opera de preferencia en presencia de un exceso teórico del ácido de fórmula V, luego se separa el compuesto de fórmula I'' del compuesto de partida que no ha reaccionado, aprovechando las características de solubilidad diferentes.

- 15                    Los compuestos de fórmula I' preferidos son los en los que  $Z^{\ominus}_a$  representa el ion tetrafluoroborato. Como disolvente polar, se puede utilizar agua y una cantidad suficiente de un disolvente orgánico soluble en agua, de modo que el compuesto de partida de fórmula I' se disuelva en el sistema acuoso de co-disolvente. Como ejemplos de tales disolventes orgánicos, se pueden citar los alcoholes inferiores, por ejemplo el metanol, el propanol o, de preferencia, el etanol, la dimetilacetamida y la dimetilformamida.
- 20

- 25                    El aislamiento inicial de los compuestos de fórmula I'' puede efectuarse según métodos conocidos, en función de la solubilidad del producto deseado y de los productos que no hayan reaccionado. En ciertos casos, por ejemplo, se pueden aislar los compuestos en donde el anión  $Z^{\ominus}$  ha sido reemplazado reduciendo sencillamente la temperatura de la reacción, lo que hace cristalizar el producto de-

seado gracias a su débil solubilidad en el disolvente polar. En otros casos, se puede concentrar la mezcla de la reacción, redisolverla en otro disolvente y luego hacer cristalizar selectivamente en este disolvente el producto deseado o el producto de partida. En otros casos  
5 todavía, se puede cromatografiar la mezcla de la reacción según métodos habituales o hacerla pasar sobre resinas intercambiadoras de iones.

De acuerdo con otro procedimiento de intercambio de iones, para transformar un compuesto de fórmula I'''



fórmulas en las que K tiene la significación arriba definida y  $Z_c^{\ominus}$  y  $Z_d^{\ominus}$  significan, cada una, un anión  $Z^{\ominus}$  diferente el uno del otro,

15 se hace reaccionar el compuesto de fórmula I''' en un disolvente polar con un compuesto de fórmula VI



20 en la que  $Z_d^{\ominus}$  tiene la significación arriba definida y  $M_o$  significa un catión metálico,  $Z_c^{\ominus}$  y  $Z_d^{\ominus}$  siendo tales que la sal de fórmula  $M_o Z_c^{\ominus}$  formada sea menos soluble en el medio de la reacción que el compuesto de fórmula I<sup>IV</sup> y que el compuesto de fórmula VI sea más soluble en el medio de la reacción que la sal de fórmula  $M_o Z_c^{\ominus}$  formada.

25 Más particularmente, se puede efectuar esta reacción en una solución acuosa a una temperatura comprendida, de preferencia, entre 50° y 120°, en particular entre 80 y 100°, de preferencia en presencia de un exceso teórico del compuesto de fórmula VI. Es recomendable utilizar un co-disolvente acuoso, análogo al utilizado más arriba, el etanol siendo el componente orgánico preferido de tal sistema de disolvente.

De acuerdo con una variante preferida del procedimiento de la invención, se utiliza un compuesto de fórmula I' en la que  $Z_c^{\ominus}$  significa el anión tetrafluoroborato y  $M_o$  representa potasio. En el transcurso de la reacción, se forma el tetrafluoroborato de potasio insoluble que puede ser aislado de la mezcla de la reacción aprovechando su insolubilidad en el sistema acuoso de co-disolvente; en el transcurso de esta reacción, el compuesto deseado de fórmula I permanece en el sistema de co-disolvente y puede ser separado seguidamente de los productos de la reacción no deseados y de los productos de partida, mediante métodos conocidos.

Se puede operar según otros métodos de intercambio de iones tales como los métodos en los que se utilizan resinas intercambiadoras de iones, particularmente cuando éstas representan un método apropiado para separar los productos finales deseados de otros productos de la reacción y de los productos de partida en el transcurso de los procedimientos arriba descritos. Las resinas intercambiadoras de iones apropiadas para la citada reacción son bien conocidas. Cuando se aíslan los productos finales deseados, obtenidos tras el intercambio del anión, como en el procedimiento b), procediendo por cromatografía, se puede proceder bien por cromatografía de capa fina, bien por cromatografía de columna. Los soportes utilizados para la cromatografía son bien conocidos; se puede utilizar, por ejemplo, el gel de sílice.

Para aislar finalmente el compuesto deseado de fórmula I tras las reacciones de intercambio de aniones, se puede proceder según los métodos habituales, por ejemplo mediante cristalización, precipitación y destilación bajo presión reducida.

Los productos de partida y los agentes de reacción utilizados en las reacciones arriba descritas, por ejemplo los compuestos de las fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV y V son conocidos o pueden obtenerse mediante métodos conocidos a partir de productos conocidos

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica en animales. En particular, los compuestos de fórmula I ejercen una acción contra la obesidad, como lo demuestran los ensayos siguientes.

Se ha determinado la acción anti-obesidad de estos compuestos por la inhibición que ejercen sobre la transferencia de glucosa a través de la pared intestinal de la rata. Se mantienen en ayunas durante por lo menos 20 horas machos de ratas Wistar, luego se les administra por vía oral una dosis de 0,3 - 80 mg/kg de peso del cuerpo del compuesto a ensayar. Una hora después de haber recibido la droga, se sacrifica cada animal, se separa el intestino delgado superior y se lo lava con una solución de glucosa y de cloruro de sodio. Se voltea una sección de 5 cm del intestino de modo que la superficie mucosa quede al exterior. Se ata un extremo del segmento y el centro de la bolsa así formada se llena con una solución reguladora según Krebs de bicarbonato saturado con oxígeno. Se ata asimismo el otro extremo, y la bolsa así formada se incuba en 10 cc de la solución reguladora de bicarbonato saturado con oxígeno, a 37° durante 60 minutos. Tanto la solución exterior, como la interior, contienen inicialmente un 0,3 % de glucosa. Después de una hora de incubación, se determina el contenido de glucosa de la solución externa (mucosa) y de la solución interna (serosa) por medio de un autoanizador. Simultáneamente se efectúan ensayos similares con animales de control. El porcentaje de inhibición de la transferencia de glucosa causada por la droga se calcula de la fórmula

$$I = 100 - \left( \frac{S_t - M_t}{S_c - M_c} \times 100 \right)$$

en donde I = porcentaje de inhibición;

$S_t$  = concentración de glucosa (mg %) de líquido seroso al final de un experimento en el animal tratado con la droga;

$S_c$  = concentración de glucosa (mg %) de líquido seroso al final de un experimento en el animal de control;

$M_t$  = concentración de glucosa (mg %) de líquido mucoso al final de un experimento en el animal tratado con la droga, y

$M_c$  = concentración de glucosa (mg %) de líquido mucoso al final de un experimento en el animal de control.

5 Para la utilización arriba mencionada, una dosificación diaria adecuada indicada es de 60 a 3000 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas de 15 a 1500 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmula I pueden mezclarse con los soportes y diluyentes farmacéuticamente aceptables, usuales, y aplicarse, por ejemplo, en forma de tabletas o cápsulas.

10 Las significaciones preferidas de los grupos  $R_1$ - $R_4$  son las siguientes:

$R_1$  = alquilo ( $C_{10}$ - $C_{20}$ ), de mayor preferencia alquilo que contiene de 12 a 18 átomos de carbono,

15  $R_2$  = alquilo o fenilo sin substituir, de mayor preferencia alquilo,

$R_3$  = hidrógeno,

la mitad carboxi hallandose en la posición orto o para con relación al ion sulfonio en el ciclo fenílico al que ambos están unidos,

20  $R_4$  = alquilo, de mayor preferencia etilo; y

n significa, de preferencia particular, cero.

Un grupo preferido de compuestos de fórmula I son los en los que todos los grupos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen las significaciones preferidas, indicadas más arriba.

25 Las sales de interés particular incluyen, por lo general, el tetrafluoroborato, el perclorato, el metanosulfonato, el fenilsulfonato y el p-toluenosulfonato.

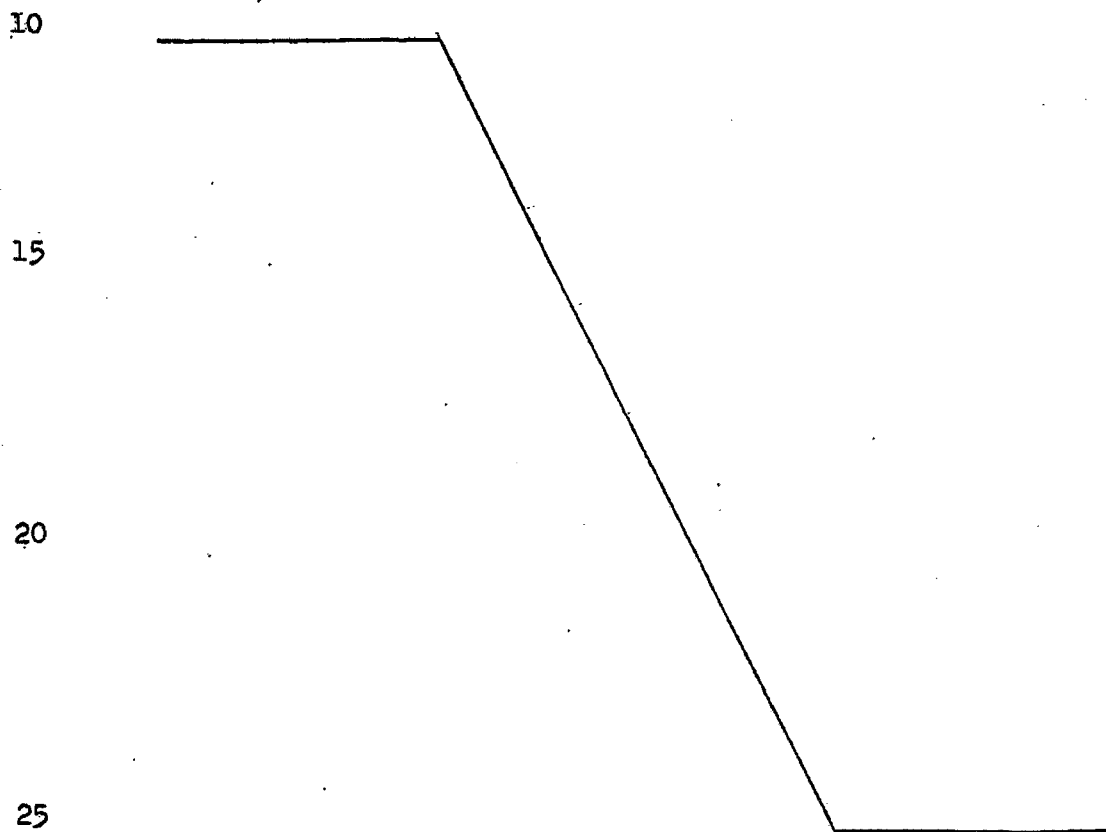
Compuestos de fórmula I particularmente preferidos son los siguientes:

30 el tetrafluoroborato de [(o-carboxi)fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)-sulfonio;

el p-toluenosulfonato de [(o-carbetoxi)-fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)sulfonio; y

el tetrafluoroborato de [p-( $\alpha$ -carbetoxi)-tolil]-(n-tetradecil)-(fenil)sulfonio.

5            Los Ejemplos siguientes ilustran la invención más detalladamente. Todas las temperaturas estan indicadas en grados Celsius y la temperatura ambiente está comprendida entre 20 y 30°C, a menos que se den otras indicaciones.



EJEMPLO 1: Tetrafluoroborato de [(o-carbetoxi)fenil]-(n-propil)-  
(n-octadecil)sulfonio

Método a)

5 A una solución que se compone de 11,0 g de 2-(n-octadecil-  
tio)benzoato de etilo y de 4,25 g de yoduro de n-propilo en 50 cc  
de dicloruro de metileno y 200 cc de nitrometano, se añaden 4,9 g  
de tetrafluoroborato de plata, y se agita la mezcla de la reacción  
por espacio de 16 horas a temperatura ambiente con exclusión de la  
luz. Seguidamente se eliminan los productos sólidos por filtración  
10 y se evapora el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida.

Luego se disuelve el residuo de la evaporación en cloroformo  
y se lo cromatografía sobre gel de sílice utilizando, como eluyen-  
te, cloroformo que contiene concentraciones crecientes de etanol.  
Se recogen las fracciones deseadas y, después de haberlas evapora-  
do hasta sequedad bajo presión reducida, se recristaliza el re-  
15 siduo en etanol. Se obtiene así el compuesto del título con un  
punto de fusión de 56-58°.

EJEMPLO 2: Tetrafluoroborato de [(p-carbetoximetil)fenil]-  
(n-tetradecil)-(fenil)sulfonio

20 Se procede tal como descrito en el Ejemplo 1, pero se uti-  
lizan 8,2 g de 4-(feniltio)fenilacetato de etilo y 9,7 g de yoduro  
de n-tetradecilo en 100 cc de nitrometano y se añaden 5,8 g de  
tetrafluoroborato de plata. A partir de la mezcla de la reacción,  
se obtiene el compuesto del título con un punto de fusión de 36-38°.

25 EJEMPLO 3:

Procediendo tal como descrito en el Ejemplo 3, pero uti-  
lizando los productos de partida apropiados en cantidades aproxi-  
madamente equivalentes, se pueden preparar los compuestos de fór-  
mula I siguientes:

- a) tetrafluoroborato de [(2-carbetoxi-5-metil)fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)sulfonio;
- b) tetrafluoroborato de [(2-carbetoxi-6-metil)fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)sulfonio;
- 5 c) tetrafluoroborato de [(2-carbetoxi-4-cloro)fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)sulfonio;
- d) tetrafluoroborato de [(2-carbetoxi-5-cloro)-fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)sulfonio;
- e) tetrafluoroborato de [(4-carbetoxi-2-metoxi)fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)sulfonio;
- 10 f) tetrafluoroborato de [(2-carbetoxi-6-metoxi)fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)sulfonio;
- g) perclorato de [(o-carbetoxi)fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)-sulfonio;
- 15 h) tetrafluoroborato de [(o-carbetoxi)fenil]-(n-butil)-(n-octadecil)sulfonio;
- i) tetrafluoroborato de [(o-carbetoxi)fenil]-(metil)-(n-octadecil)sulfonio; y
- 20 j) tetrafluoroborato de [(o-carbetoxi)fenil]-(isopropil)-(n-octadecil)sulfonio, con un punto de fusión de 50-52°.

EJEMPLO 4:

Repitiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, pero utilizando los compuestos de partida correspondientes, se obtienen los compuestos siguientes:

- 25 a) tetrafluoroborato de [(3-cloro-4-carbetoximetil)fenil]-(n-tetradecil)-(fenil)sulfonio;

- b) tetrafluoroborato de [(4-carbetoximetil-3-metil)fenil]-(n-tetradecil)-(fenil)sulfonio;
- c) tetrafluoroborato de [(4-carbetoximetil-3-metoxi)fenil]-(n-tetradecil)-(fenil)sulfonio;
- 5 d) tetrafluoroborato de [(4-carbetoximetil-3-metil)fenil]-(n-tetradecil)-(p-tolil)sulfonio;
- e) tetrafluoroborato de [p-( $\alpha$ -carbetoxi)-tolil]-(n-dodecil)-(fenil)sulfonio; y
- 10 f) tetrafluoroborato de [p-( $\alpha$ -carbetoxi)-tolil]-(n-octadecil)-(fenil)sulfonio.

EJEMPLO 5: p-tolueno-sulfonato de [(o-carbetoxi)fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)sulfonio

A una solución de 5,0 g de tetrafluoroborato de [(o-carbetoxi)fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)sulfonio en 20 cc de etanol, se añaden 20,0 g de tosilato de potasio disuelto en una mezcla de 200 cc de etanol y de 10 cc de agua. Se mantiene la mezcla de la reacción durante 2 horas a 80-90° agitándola enérgicamente. Seguidamente se enfría la mezcla de la reacción, se la filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida hasta sequedad. Se recoge el residuo de la evaporación en cloruro de metileno, se lava la fase orgánica por varias veces con agua, se la seca sobre sulfato de sodio, se la filtra y se la evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se cromatografía el residuo de la evaporación sobre gel de sílice por tres veces utilizando, como eluyente, cloruro de metileno en mezcla con cantidades crecientes de metanol. El compuesto del título así obtenido tiene un punto de fusión de 65-67°.

EJEMPLO 6:

Procediendo como descrito en el ejemplo 5, pero utilizando los compuestos de partida apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes, se obtienen los compuestos siguientes:

- a) bromuro de [(o-carbetoxi)fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)-sulfonio; y
- b) trifluorometilsulfonato de [(o-carbetoxi)fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)sulfonio.

5 EJEMPLO 7: Tetrafluoroborato de [(o-carbetoxi)fenil]-(etil)-(n-octadecil)sulfonio

Método b)

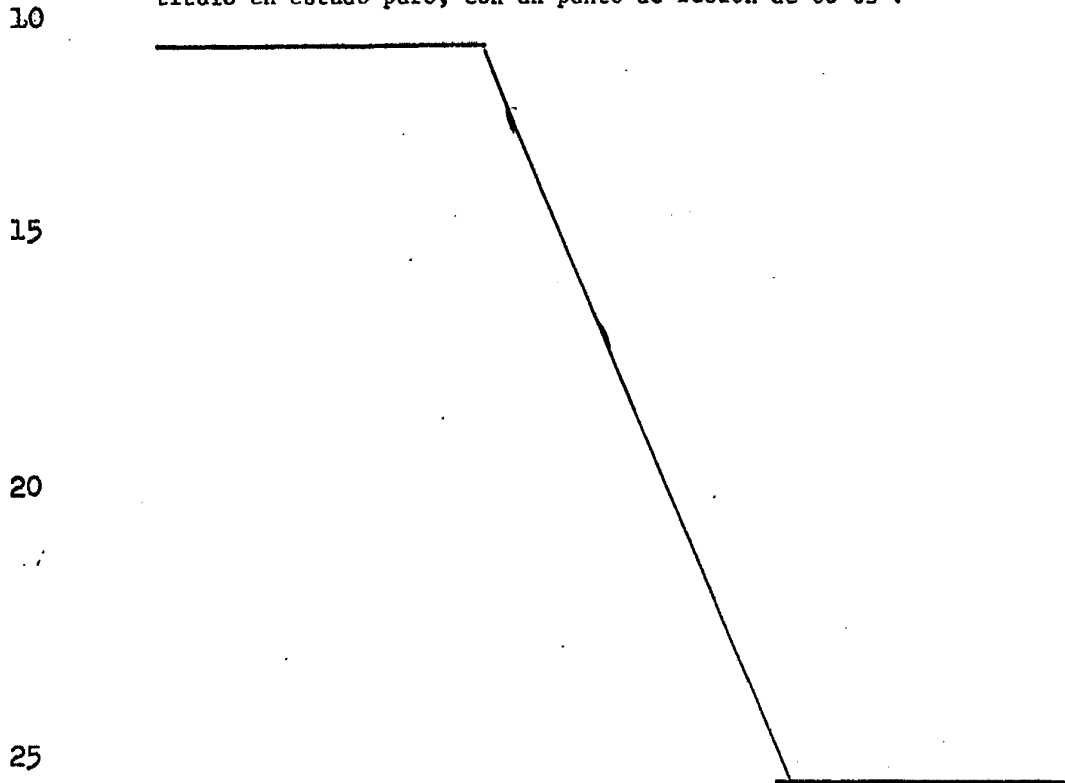
A una suspensión de 2,0 g de ácido 2-(n-octadeciltio)-benzoico en 150 cc de dicloruro de metileno se añade un exceso de tetrafluoroborato de trietiloxonio recientemente preparado. Se agita la mezcla de la reacción por espacio de 48 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se lava exhaustivamente la fase de dicloruro de metileno con agua, se la seca sobre sulfato de sodio anhidro, se la filtra y se la evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se cromatografía el residuo de la evaporación sobre gel de sílice, eluyendo primeramente con dicloruro de metileno puro, y luego con dicloruro de metileno que contiene cantidades crecientes de metanol. Se recogen las fracciones deseadas y se las evaporan hasta sequedad bajo presión reducida, obteniéndose así el compuesto del título.

EJEMPLO 8: Tetrafluoroborato de [(o-carboxietoxi)fenil]-(n-propil)-(n-octadecil)sulfonio

Método a)

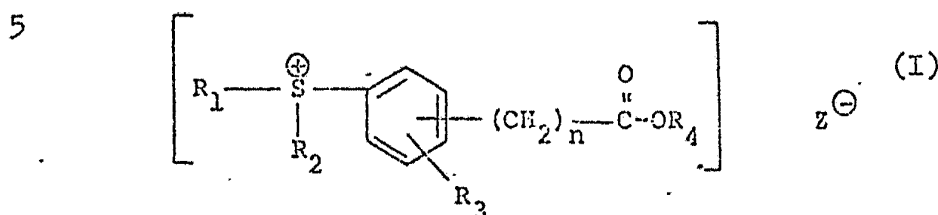
En un recipiente provisto de un agitador y mantenido en una atmósfera de nitrógeno anhidro, se introducen 150 g de n-octadecil-etiltio-salicilato, 105 cc de yoduro de n-propilo y 3,0 litros de tolueno y se agita el conjunto hasta disolución. A esta solución se añaden, agitando, 75 g de tetrafluoroborato de plata de una sola vez y se continúa agitando la mezcla de la reacción por espacio de 22 horas en una atmósfera de nitrógeno y con exclusión de la luz. Seguidamente se filtra la mezcla resultante sobre 50 g de Celite a fin de separar los productos sólidos los cuales se lavan con 250 g de tolueno.

Se combina el filtrado y los líquidos de lavado y se los evapora a 45° bajo 20 mm de Hg. Se disuelve el residuo de la evaporación en 1,5 litros de éter dietílico y se agita esta solución a 5° por espacio de 18 horas; el compuesto del título precipita en forma de un producto sólido blanco. Cuando se opera a una temperatura más baja, el producto de partida que no ha reaccionado, precipita igualmente. Seguidamente se lava el producto sólido así obtenido con 200 cc de éter dietílico frío y se lo seca a 25° bajo 10 mm de Hg. Se obtiene así el producto del título en estado puro, con un punto de fusión de 60-63°.



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparacion de sales de carbóxi-(fenil o tolil)-sulfonio de fórmula:

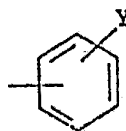


10

donde R<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub>),

R<sub>2</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (=R'<sub>2</sub>) o fenilo sin substituir o un grupo fenilo substituido de fórmula:

15



en la que Y es hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

20

R<sub>3</sub> es hidrógeno, flúor, cloro o bromo, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

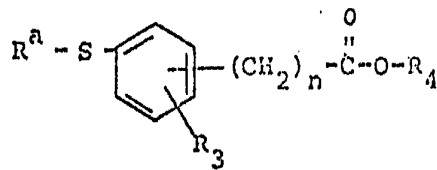
R<sub>4</sub> es hidrógeno, o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (=R'<sub>4</sub>),

n es 0 ó 1, y

Z<sup>⊖</sup> es un anión que forma con el catión correspondiente una sal no tóxica aceptable desde el punto de vista farmacéutico,

25

1 con la condición de que  $R_2$  represente un grupo alquilo cuando  
 $R_4$  sea un átomo de hidrógeno,  
cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar, en presencia  
de una sal metálica capaz de ceder un anión  $Z^{\ominus}$  siendo  $Z^{\ominus}$   
5 el definido anteriormente el compuesto de fórmula II



10

donde  $R^a$  es  $R_1$  o  $R_2$

y  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen los significados dados anteriormente,  
con un agente de alquilación que transfiere un grupo alquilo

15  $R_1$  cuando  $R^a$  representa  $R_2$ , o un grupo alquilo  $R_2'$  definido  
anteriormente cuando  $R^a$  significa  $R_1$ ,

y, en caso dado, reemplazar el anión  $Z^{\ominus}$  de los compuestos de  
fórmula I así obtenidos, por otro anión  $Z^{\ominus}$  mediante reacción  
con un ácido o una sal que contienen el anión a introducir

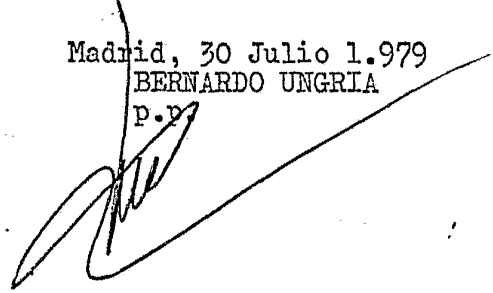
20

2. 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 SALES DE CARBOXI-(FENIL-  
o TOLLIL)-SULFONILO.

25

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de veinte páginas me-  
canografiadas.

5                    Madrid, 30 Julio 1.979  
                      BERNARDO UNGRIA  
                      P.D.



10

15

20

25