

PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 3990/E.



Memoria Descriptiva

sobre:

247571

"Procedimiento para la obtención de nuevas
"sulfonamidas".

=====

Solicitante: C I B A, Sociéte Anonyme, entidad suiza, domiciliada
en BASILEA, Suiza.

=====

- El objeto de la presente invención en la obtención de N-(p-aminobenzolsulfonilo)-N-acilo-3-amino-2-fenilo-5-metilo-pirazoles, cuyo anillo pirazólico está insustituido en la posición 4. Un resto acílico es aquí
5. especialmente un resto ácido carbónico bajo, alifático o aromático o aralifático, preferentemente el resto de un ácido graso, por ejemplo, un ácido graso bajo, tal como un resto carbalcoxi, por ejemplo, el resto carboetoxi, el resto propionílico, butirílico, valerílico o caproílico,
10. o de un ácido graso más elevado, por ejemplo, el resto



laurofílico, palmitínico u oleílico, de un ácido graso
fenílico, tal como el ácido fenilacético, o de un ácido
benzónico, tal como el ácido benzónico. En primer lugar
es el resto acílico, sin embargo, el resto acético.

5. Los nuevos compuestos, en primer lugar el
N-(p-amino-benzolsulfonilo)-N-acetilo-3-amino-2-fenilo-5-
metilo-pirazol, poseen valiosas propiedades químico-
terapéuticas. Tienen un fuerte efecto de larga duración
contra la estreptococosepsia del ratón y muestran además
10. muy buena actividad contra las colibacterias en la
orina y en el intestino. Además, están prácticamente
exentas de cualidades de sabor desagradable, tal y
como es característico de las sulfonamidas y, por lo
tanto, se pueden emplear con ventaja para la obtención
15. de tabletas y jarabes.

- Los nuevos compuestos se obtienen si 3-(p-R-
benzolsulfonamido)-2-fenilo-5-metilo-pirazol, donde
R significa el grupo amínico o un resto transformable
por reducción en tal, se N_1 -acila en forma conocida y en
20. los compuestos obtenidos con un grupo R transformable
en el grupo amínico éste se transforma en el grupo
amínico libre.

- Un resto transformable por reducción en el
grupo amínico es, por ejemplo, el grupo nitro o azo,
25. o el grupo aciloamina dissociable por hidrogenólisis,
tal como el grupo carbobenzoxiamínico. La reducción se
efectúa en forma en sí conocida, convenientemente evitando
condiciones hidrolizantes y temperaturas más elevadas, para
impedir la disociación o transposición del resto N_1 -acili-
30. co al átomo N_4 -nitrógeno. Especialmente adecuada es la



reducción con hidrógeno en presencia de catalizadores por ejemplo, catalizadores de metal noble, tal como paladio sobre carbón.

La acilación se efectúa en forma usual empleán-

5. dose agentes N_1 -acilantes. Tales son ante todo los anhídridos o halogenuros de ácido así como los cloruros. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de agentes básicos, tal como bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo, carbonatos alcalinos o aminas terciarias,
10. tal como piridina, picolina, lutidina, collidina, trimetiloamina, trietiloamina, tributiloamina ó 1,6-bis-dimetiloamino-hexano en presencia de diluyentes inertes, especialmente disolventes orgánicos, tal como dioxano, benzol, toluol, hidrocarburos halogenizados, por ejemplo, cloruro metilénico o cloroformo, formamida dimetílica, cetonas alifáticas
15. bajas, tal como acetona o metilo-etilo-cetona o en caso dado en presencia de los mismos agentes básicos, tal como por ejemplo piridina o mezclas de los mismos, como especialmente piridina-acetona. Ventajosamente se
20. trabaja en agente lo más libre de agua que sea posible. Si se emplea un halogenuro de ácido, entonces se puede emplear también una sal metálica de la sulfonamida, por ejemplo una sal alcalina o mejor aún la sal de plata, con lo que es innecesaria la adición de agentes básicos
25. arriba recomendada. A su empleo adicional, por ejemplo, como diluyentes, no hay nada que oponer.

El emplear una 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-2-fenilo-5-metilo-pirazol hay que prestar atención a que la reacción se efectúe bajo condiciones benignas y

30. empleando cantidades aproximadamente equimoleculares



de los participantes en la reacción para evitar la formación de compuestos N,N -bis-acílicos o por transición asílica, los compuestos N¹ -acílicos. Por esta razón, se trabaja ventajosamente a una temperatura baja, por ejemplo, a menos de 40° , tal como entre 10 y 30° y en agente libre de agua. Al emplearse halogenuros de ácido se recomienda partir de las sales metálicas de la sulfonamida, tal como la sal de plata .

Los nuevos compuestos se pueden elaborar en forma usual a preparados farmacéuticos, sirviéndose para ello de los materiales vehículos farmacéuticos usuales para ello. Tales son, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidones, ácido silícico coloidal , estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colestestina, y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos, que contienen los nuevos preparados acílicos, se pueden presentar en forma de grageas, cremas, ungüentos. Preferentemente estarán sin embargo en forma de tabletas o en forma líquida, por ejemplo, como suspensiones o emulsiones, especialmente en forma de una melaza.

La invención se refiere asimismo a aquellas formas de ejecución en las que se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan.

La invención se describe en el siguiente ejemplo. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO.-

247574



- En un matraz provisto de agitador y un termómetro, se disuelven 16,4 g. de 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-2-fenilo-5-metilo-pirazol en 40 cm³ de acetona y 8 cm³ de piridina seca. Agitando se gotean en el espacio de tiempo de 5 minutos, 5,1 g. de anhídrido de ácido acético. Se agita durante 5 horas y la mezcla se deja reposar durante 10 horas. Agitando, se agregan entonces 50 cm³ de amoníaco acuoso al 3% y algo de hielo, con lo que se separa un producto aceitoso. Este se mezcla con 400 cm³ de agua y se deja reposar durante 10 horas a temperatura de ambiente con lo que el aceite formado empieza a cristalizar lentamente. El N-(p-amino-benzol-sulfonilo)-N-acetilo-3-amino-2-fenilo-5-metilo-pirazol así obtenido se recristaliza de etanol diluido con agua y se obtiene así en cristales del punto de fusión 121-122°.

- El 3-(p-amino-benzol-sulfonamido)-2-fenilo-5-metilo-pirazol empleado como material inicial se obtiene de la siguiente manera:

- En una solución de 70 g. de 3-amino-2-fenilo-5-metilopirazol en 350 cm³ de piridina libre de agua se introducen en el espacio de tiempo de unos 20 minutos, 108 g. de cloruro de ácido p-acetiloamino-benzolsulfónico al 96%. Pasada la reacción se calienta aún durante 1 hora a 90-95° de temperatura interior.

- La solución de reacción se vierte entonces sobre 1,5 litros de ácido clorhídrico 2-n con lo que se precipita la sulfonamida en forma gaseosa. Después de decantar de agua se saponifica directamente

- 6 - 247571



la grasa. El producto en bruto se hierva al reflujo en 1,4 litros de sosa cáustica 2,5-n durante 2 horas. La solución se aclara con carbón animal y el filtrado se pone con ácido clorhídrico 6-n a un valor pH de 5-6,

5. con lo que se separa una precipitación que pronto solidifica en forma cristalina. Se recristaliza de 350 cm³ de etanol bajo adición de carbón animal. Se obtiene así el 3-(o-amino-benzolsulfonamido)-2-fenilo-5-metilo-pirazol en cristales blancos del punto de fusión 181-182°.

10.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle,

15.

en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Suiza con fechas 14 marzo 1958 y 20 enero 1959, respectivamente, números 57.048 y 68.557, accogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en

20.

vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevas sulfonamidas"; caracterizándose por lo siguiente:

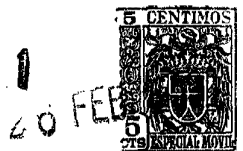
25.

1º.- Procedimiento para la obtención de nuevas sulfonamidas, especialmente de N-(p-aminobenzolsulfonil)-N-acilo-3-amino-2-fenilo-5-metilo-pirazoles insustituídos en la posición 4, caracterizándose porque 3-(p-R-benzolsulfonamido)-2-fenilo-5-metilo-pirazol, donde R significa

30.

247571

- 7 -



el grupo amínico o un resto transformable por reducción en éste, se N₁-acila, en forma en sí ya conocida, y en los compuestos obtenidos con un resto R transformable en el grupo amino éste se transforma por reducción

5. en el grupo amino libre.

2^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a, caracterizándose porque se parte de aquellos materiales iniciales en los cuales R es un grupo nitro o azo o un grupo aciloamínico dissociable por hidrogenolisis.

10. 3^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizándose porque se parte de aquellos materiales iniciales en los cuales R es el grupo carbobenzoxiamínico.

15. 4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a - 3^a, caracterizándose porque se emplea un halogenuro de ácido.

5^a.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1^a - 3^a, caracterizándose porque se emplea un anhídrido de ácido.

20. 6^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1^a - 5^a, caracterizándose porque como agente acilante se emplea un agente acetilizante.

25. 7^a.- Procedimiento según lo especificado en las reivindicaciones 1^a - 6^a, caracterizándose porque la reacción se efectúa en presencia de un medio básico.

8^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a - 7^a, caracterizándose porque la reacción se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte bajo condiciones esencialmente libres de agua.

30. 9^a.- Procedimiento. según lo especificado en



las reivindicaciones 1ª - 4ª y 6ª - 8ª, caracterizándose porque se emplea un halogenuro de ácido y la sulfonamida en forma de una sal.

5. 10ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 9ª, caracterizándose porque la reacción en acetona se efectúa en presencia de piridina.

10. 11ª.- Perfeccionamientos, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 10ª, caracterizándose porque al emplearse el 3-(p-amino-benzolsulfonamido)-2-fenilo-5-metilo-pirazol se utilizan aproximadamente cantidades equimoleculares de participantes de reacción.

15. 12ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 11ª, caracterizándose porque la acilización al emplearse el 3-(p-aminobenzolsulfonamido)-2-fenilo-5-metilo-pirazol se efectúa a temperatura reducida.

20. 13ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 12ª, caracterizándose porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se siguen efectuando las etapas que faltan.

14ª.- Procedimiento para la obtención de nuevas sulfonamidas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

26 FEB. 1959

C I B A, Société Anonyme.

