

INSTITUTO DE PATENTES

- 7 DI



MA/8478 - A. 1519-54.

254008

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de un sulfanilamido-
isocincol".

=====

Solicitante: SAICHOHI & CO. LTD., entidad japonesa, residente en
12 Sanchoze, Doshomachi, Higashiku, OSAKA, Japón.

=====

Este invento se refiere a la obtención de un
nuevo derivado de sulfamida o sulfonamida.

Los 5-sulfanilamido isocincoles y los métodos
para obtenerlos, se han descrito en la patente nortea-
5. americana nº 2.430.094, La síntesis de los 3-sulfanilamido

254008



isoxazoles, sin embargo, en los que el grupo sulfenil-
unido está ligado a la tercera posición del núcleo
isoxazol, no se ha descrito con anterioridad en la
literatura, y un objeto de este invento es proporcionar
5. un compuesto de esta índole, dotado de utilidad quí-
terapéutica equivalente a la normalmente poseída por los
sulfu-derivados conocidos, de la clase general descrita.
Este compuesto es el nuevo 3-sulfanilamido-5-metilisoxazol.

Durante el curso de una investigación sistemá-
tica en busca de nuevos compuestos sulfamídicos, estruc-
turalmente relacionados con el sulfisoxazol, y de la
10. evaluación de la actividad antibacteriana de dichos
compuestos, se ha sintetizado el 3-sulfanilamido-5-
metilisoxazol, y se ha comprobado que posee un alto
15. grado de actividad antibacteriana en los ensayos tanto
in vitro como in vivo. O sea, la actividad antibacteriana
del compuesto in vitro es análoga a la del sulfisoxazol,
mientras que la actividad antitubercular de dicho com-
puesto in vitro, se comprueba que es superior a la del
20. sulfisoxazol. Los datos in vitro para el nuevo compuesto,
en comparación con el sulfisoxazol, son los siguientes.

254008



Organismos de ensayo	3-sulfamilamido-5-nicotilicinasol (mol)	sulfisoxazol (mol)
Shigella dysenteriae (Shiga)	1:500,000	1:500,000
Shigella flexneri Variant Y	1:500,000	1:500,000
Shigella flexneri 2, 2a	1:500,000	1:500,000
Shigella flexneri 3, 3a	1:500,000	1:500,000
Shigella sonnei	1:200,000	1:200,000
Shigella flexneri 4, 4a	1:500,000	1:500,000
S. paratyphi A	1:200,000	1:200,000
S. paratyphi B	1:200,000	1:200,000
S. paratyphi C	1:200,000	1:200,000
S. typhi murium	1:200,000	1:200,000
Esch coli communis	1:200,000	1:200,000
Pseudomonas aeruginosa	>10,000	>10,000
Kleb pneumoniae	1:200,000	1:100,000
B. subtilis, FBI 219	1:200,000	1:100,000
Staphylococcus aureus 209 F	1:50,000	1:100,000
Staphylococcus aureus Terashima	1:20,000	1:20,000
Mycobac, tuberculosis H37RV	1:10,000	1:2,000

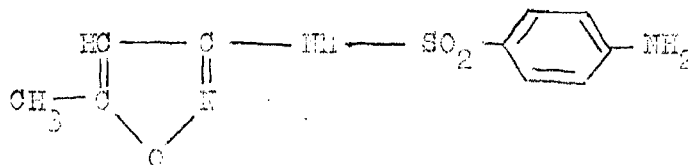
254008



1959

En contraste con los resultados anteriores, el ensayo in vivo de los mismos compuestos demostró una evidente superioridad para el nuevo compuesto. O sea, administrando por vía oral el nuevo derivado sulfamídico a grupos constituidos por diez ratones cada uno de ellos de 17 a 18 gr. de peso, a las 2, 24, 48, 72 y 96 horas, respectivamente después de la inyección intraperitoneal de 100 ULD del microorganismo *Diplococcus pneumoniae* (tipo 1), se observaron porcentajes de supervivencia de 80 y 10 al nivel de dosificación de 1 y 0,5 miligramo por gramo de peso del cuerpo, mientras que el sulfisoxazol dió 50 y 0% al nivel de dosificación de 2 y 1 miligramos en experimentos análogos. Las infecciones fueron fatales para todos los animales no tratados, siendo de dos días el SE-100. Como resultado de estos experimentos, se demostró que la nueva sulfamida es de una efectividad superior al doble de la acusada por el sulfisoxazol cuando se administra por vía oral.

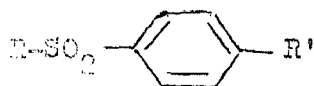
El nuevo compuesto, 3-sulfamiloamido-5-metilisoxazol, que está representado por la fórmula estructural siguiente



se obtiene condensando 3-amino-5-metilisoxazol, con un compuesto de la fórmula

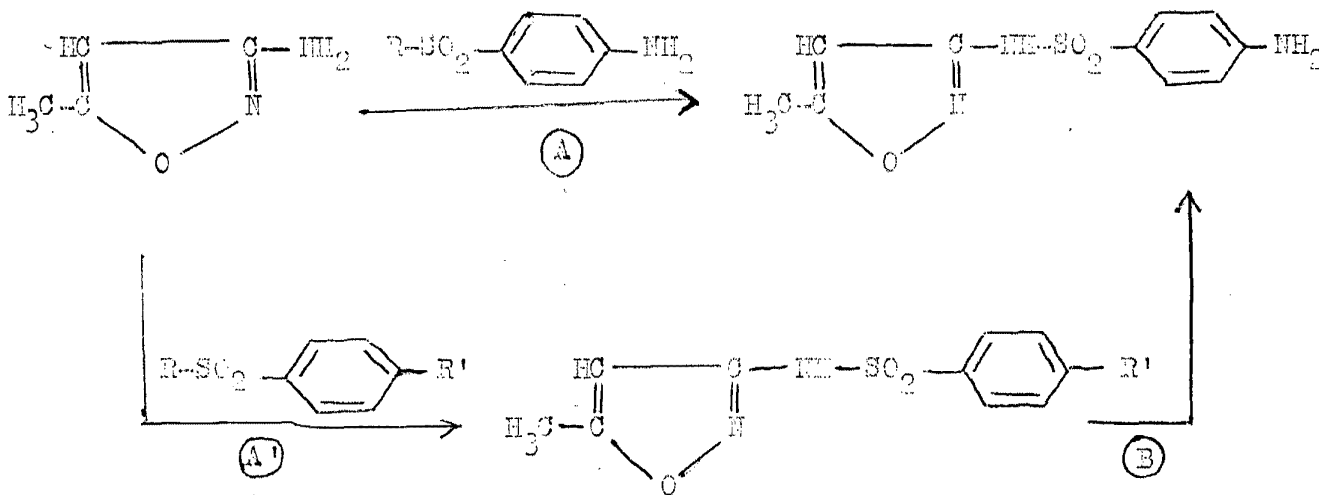


254008



(en la que R es el residuo de un derivado de un ácido benzeno-sulfónico para sustituido, reactivo, y R' es un grupo amino o un grupo convertible en un grupo amino), y, en casos necesarios, convirtiendo el producto en el

5. 3-sulfanilamido-5-metil-isoxazol desecado. El proceso puede realizarse como sigue:



(R tiene el significado indicado anteriormente, y R' es un grupo susceptible de convertirse en un grupo amino).

5. En la reacción anterior, las etapas de condensación A y A' pueden llevarse a cabo sin empleo de disolvente, pero un medio disolvente inerte asegura generalmente la obtención de reacciones uniformes. En general

254008

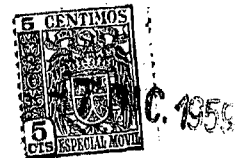


el tipo de disolvente empleado se determina por su falta de toxicidad, pero el más utilizado ha sido el sulfonilo como derivado de ácido benzoico o ácido benzo-sulfónico, se emplea con particular éxito los ácidos o sus sales, tal como la piroclama, la piroclama o la acetona con bicarbonato sódico. Se pueden emplear también derivados de benzeno-sulfonilo y especialmente el cloruro, como derivados reactivos del ácido benzoico-sulfónico, pero pueden utilizarse también otros derivados funcionales de ácido benzoico-sulfónico, por ejemplo los ésteres.

La etapa B de la síntesis anterior se realiza normalmente después de la etapa A' en la que se produce 5-nitil-3-beneno-sulfonamido isonazol, que contiene un sustituyente, convertible en un grupo amino, en la cuarta posición del núcleo benzoico. El sustituyente citado de la cuarta posición del derivado reactivo de ácido benzoico sulfónico, puede contener cualquiera de los grupos nitro, acilamino o carbalkoxiamino. El tipo de reacción empleado en la fase B se determina en gran parte por la naturaleza del sustituyente R'. O sea, cuando R' es un radical acilamino, tal como el grupo acetamino o un radical carbalkoxiamino, tal como el grupo carbatoamino, el intermediario ha de saponificarse, mientras que cuando R' es un grupo nitro, el intermediario ha de reducirse. Estas reacciones pueden realizarse de acuerdo con técnicas normales, por ejemplo, calentando con solución acuosa de hidróxido sódico, para la reacción de hidrólisis o tratando con polvo de cinc y ácido clorhídrico, para la reacción de reducción.

De acuerdo con otra característica de este

254008



- invento, se proporciona el nuevo compuesto 3-amino-5-metilisoxazol, que es el material de partida utilizado en la reacción anterior. Este compuesto puede producirse por hidrólisis, por ejemplo con una solución acuosa diluida de un hidróxido de metal alcalino, de 5-metilisoxazol-3-carbamato de etilo, que a su vez puede obtenerse por el método de Friess (CA-26.595B, 1932) que implica el someter el ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico, a la degradación de Curtius. El 3-amino-5-metilisoxazol es prismático y funde a 61-62°C.

Este invento se aclara por el ejemplo siguiente.

EJEMPLO

- (a) Preparación de 3-amino-5-metilisoxazol. - se calentó 1,7 g. de 5-metilisoxazol-3-carbamato de etilo, en un baño de agua en ebullición, con 5 c.c. de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%, durante 8 horas, a continuación la mezcla de reacción se extrajo varias veces con éter o benceno y el extracto se enfrió, se eliminó el disolvente y se secó el residuo. Este se solidificó al cabo de un rato y proporcionó cristales prismáticos, punto de ebullición 61-62°C. de 3-amino-5-metilisoxazol, por recristalización en benceno.

- Análisis elemental para la fórmula empírica $C_4H_6ON_2$: Calculado - C, 48,97; H, 6,16; N, 26,57.
Encontrado - C, 49,42; H, 6,50; N, 26,28.

Esta sustancia es un compuesto nuevo y se obtiene también por una hidrólisis similar de 5-metilisoxazol-3-carbamato de bencilo, punto de fusión 80-81°C.

- (b) Preparación de 3-acetilsulfanilamido-5-metilisoxazol. - se dejó reaccionar exotérmicamente,

254008



0,9 g. de 3-amino-5-metilisoxazol en 5 c.c. de piridina, con 2 g. de cloruro de acetil-sulfanilo. Al cabo de 1 hora aproximadamente se añadió agua a la mezcla de reacción, y los cristales que precipitaron se recrystalizaron en alcohol para obtener 2,5 g. de 3-acetilsulfanilamido-5-metilisoxazol, punto de fusión (descomposición) 220-221°C.

- 5.

Análisis elemental para la fórmula empírica

$C_{12}H_{13}O_4N_3S$: Calculado: C, 48,31; H, 4,40; N, 14,33;

Encontrado, C, 49,08; H, 4,63; N, 14,05.

10. Se obtuvo un resultado análogo por la condensación en un medio bicarbonato sódico-acetona.

(c) Preparación de 3-sulfanilamido-5-metilisoxazol

- Se calentaron 2 g. de 3-acetilsulfanilamido-5-metilisoxazol con 10 c.c. de una solución acuosa de hidróxido sódico, en un baño de agua durante una hora, y después de enfriar, el reactivo se acidificó por adición de ácido acético. El precipitado así formado se recrystalizó en alcohol diluido para dar 15 g. de prismas incoloros de 3-sulfanilamido-5-metilisoxazol, punto de fusión 167°C.

- 15.

20. Análisis elemental para la fórmula empírica

$C_{10}H_{11}O_3N_3S$: Calculado - C, 47,43; H, 4,35; N, 16,60.

Encontrado, C, 47,96; H, 4,49; N, 16,52.

Este compuesto es de sabor amargo. Por acetilación en una base de piridina dió el correspondiente compuesto N^1, N^4 -diacetílico, punto de fusión 209-210°C.

- 25.

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

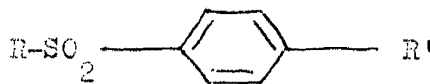
- 30.

254008



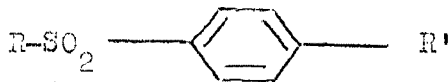
en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Introducción por 10 años en España: "Procedimiento de obtención de un sulfanilamido-isoxazol"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1º.- Procedimiento de obtención de un sulfanilamido-isoxazol, caracterizado por obtenerse el 3-sulfanilamido-5-metilisoxazol, condensando 3-amino-5-metilisoxazol con un compuesto de la fórmula



10. (en la que R es el residuo de un derivado de un ácido bencenosulfónico para-sustituído, reactivo, y R' es un grupo amino o un grupo convertible en un grupo amino), y, cuando sea necesario, convirtiendo el producto en el 3-sulfanilamido-5-metilisoxazol deseado.

15. 2º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque el compuesto de la fórmula



es un éster o un haluro de ácido p-aminobenceno-sulfónico, p-acilaminobenceno-sulfónico p-nitrobenceno-sulfónico, o p-carbalkoxiaminobenceno-sulfónico.

20.

3º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 2ª, caracterizado porque el compuesto es el cloruro de acetil-sulfanilo.



254008

4ª.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la condensación se realiza en presencia de un disolvente inerte.

5. 5ª.- Procedimiento para la obtención de 3-amino-5-metilisoxazol, caracterizado por comprender el someter a hidrólisis el 5-metilisoxazol-3-carbamato de etilo.

6ª.- Procedimiento de obtención de un sulfanilamido-isoxazol; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 7 DIC. 1959

SHIONOJI & CO. LTD.

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
P. E.