

256360



- 8 MAR 1943

256360

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de
C.F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H., de na-
cionalidad alemana, domiciliada en MANN-
HEIM/WALDHOF (Alemania); por: "PROCEDI-
MIENTO PARA LA FABRICACION DE 1-FENIL-3-
METOXI-5-SULFANILAMIDO-PIRAZOL-1,2".

-----ooo606ooo-----

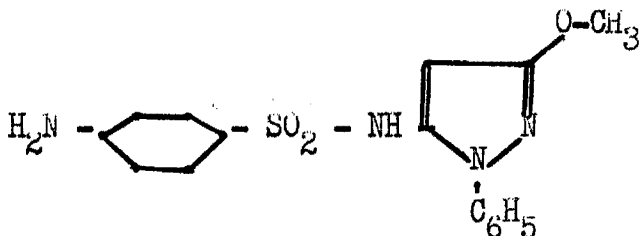
Hasta ahora se conocen sólo unas pocas sulfonamidas de
la serie de pirazol. El 5-sulfanilamido-pirazol-1,2 (Dansk. Tidskr.
Farmaci 15, 299/1941; Acta med. scand. 142, 1/1943; cfr. también
patente suiza 250.007) debe ser bien eficaz frente a los neumococos.

5 La 3-metil-pirazol-(1,2)-sulfanilamida-5 es ya conocida de J. Chem.
Soc. 1945, 114, mientras que en la memoria alemana 952.809 se des-
cribe la elaboración del 5-sulfanilamido-3-metil-1-fenil-pirazol-
1,2. Recientemente se ha dado a conocer también la 1-fenil-pirazol-
(1,2)-sulfanilamida-5, no sustituida en la posición 3 (Helv. XLI, 307/
10 1958; pat. bel. 557.254 y memoria de exposición alemana 1.049.384)

Se ha descubierto ahora que el 1-fenil-3-metoxi-5-sulfa-



nilamido-pirazol de la fórmula



15

es una sulfonamida con propiedades particularmente valiosas. Esta nueva combinación tiene una actividad muy fuerte frente a las bacterias gram-positivas y gram-negativas; al mismo tiempo tiene la propiedad, ventajosa para su aplicación terapéutica, de formar un elevado nivel en sangre con una permanencia muy larga en el cuerpo. Merced a las favorables propiedades de solubilidad del nuevo sulfanilamido-pirazol, se tiene además garantizada una buena capacidad de absorción en el organismo. También la correspondiente combinación acetilica es muy soluble, por lo cual está descartado el riesgo de la separación por cristalización de este producto de precipitación en los riñones ú órganos conductores urinarios. Esta ventajosa combinación de propiedades físico-químicas, bacteriológicas y farmacológicas hacen de este nuevo preparado un medicamento muy valioso que es claramente superior a las sulfonamidas de la serie de pirazol conocidas hasta ahora.

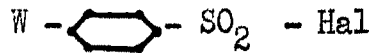
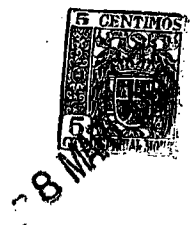
20

25

30

El nuevo sulfonamido-pirazol que constituye el objeto de la presente solicitud se puede preparar según los métodos que se conocen para la fabricación de sulfonamidas. El procedimiento preferido consiste en hacer reaccionar sulfonil-halogenuros de la fórmula,

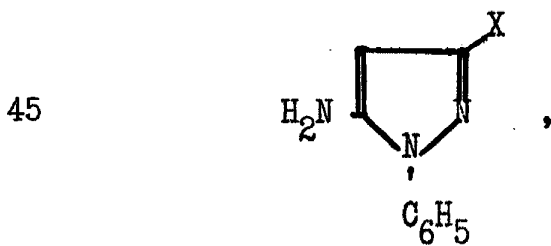
35



(W= grupo amino o un resto, por ejemplo grupo acilamino o nitro, traspasable al grupo amino)

con 1-fenil-3-metoxi-5-aminopirazol, y después se traspasa eventualmente W al grupo amino.

Pero en lugar del 1-fenil-3-metoxi-5-amino-pirazol, para esta reacción se pueden emplear también aminopirazoles de la fórmula



en la que X representa un grupo hidroxilo o un resto traspasable al grupo OH (como por ejemplo un resto de tosilato u otro de sulfonato),

y transformar X posteriormente en el grupo metoxi, en forma de por sí ya conocida.

EJEMPLO 1

45,1 g. de hidrocloreuro de 1-fenil-3-metoxi-5-amino-pirazol (F. 180°; preparado a base de la correspondiente combinación 3-hidroxi descrita en Am. Soc. 65, 52/1943, por metilación mediante solución etérea de diazometano con adición simultánea de metanol y precipitación subsiguiente con ácido clorhídrico) y 98,1 g de cloruro de sulfanil-acetilo se suspenden en 200 cm³ de cloruro

059380



- 8 mm

60 de metileno absoluto. A continuación, bajo remoción y reflujo simultáneo, se va añadiendo a gotas una solución al 20% aproximadamente de trimetilamina en benzol seco, hasta que la solución resultante dé reacción exactamente neutral. Luego se la hierve 6 horas bajo reflujo, manteniendo el valor pH por control constante y, en caso dado se añade más solución de trimetilamina. Después de la adición de 200 cm³ de agua se separan por destilación al vacío los solventes orgánicos. Seguidamente se deja enfriar y se aspiran los cristales precipitados. De esta manera se obtienen 99,8g(=86% del teórico) del 1-fenil-3-metoxi-5-(bis-acetilsulfanil)-amino-pirazol, de F.239-241° (a partir de etanol).

70 Esta combinación de bis-sulfonilo se calienta bajo reflujo con 7,75 moles de lejía de sosa al 10%, hasta que aparece una solución clara (unos 90 min.), luego se sigue calentando durante otra hora, se clarifica con carbón animal, se filtra y se acidula con ácido clorhídrico diluido. De este modo se obtienen 75 53,3 g (=90% d. T.) del 1-fenil-3-metoxi-5-sulfanilamido-pirazol de F. 154-156° (a partir de etanol).

Por acetilación corriente (cloruro de acetilo, piridina) se puede obtener de esta combinación el 1-fenil-3-metoxi-5-acetilsulfanilamido-pirazol; F.105-108° (a partir de etanol/agua).

80 La reacción antes descrita se puede realizar también con el empleo del 1-fenil-3-metoxi-5-amino-pirazol libre (F.65-67°). En lugar de trimetilamina se pueden emplear como agentes de condensación, otras aminas terciarias como por ejemplo dimetil-etilamina



o piridina. La condensación puede hacerse de forma particularmen-
85 te ventajosa introduciendo trimetilamina gaseosa en una suspensión
de los componentes en cloruro de etileno abs:

EJEMPLO 2.

7 g de 1-fenil-3-benciloxi-5-aminopirazol (preparado por
reacción de sal potásica de 1-fenil-3-hidroxi-5-aminopirazol con
90 cloruro de bencilo en dimetilformamida a 50°; F. 82-83,5° a partir
de alcohol) y 13,5 g de cloruro ácido acetil-sulfanílico se suspen-
den en 150 ml de cloruro de etileno abs. y se suministra trimetila-
mina gaseosa hasta pH 8. Se sigue agitando todavía 1 hora bajo
control del pH, se mezcla la solución clara con agua y se aíslan
95 los cristales que se precipitan. Se obtienen 15 g (= 86%) de 1-
fenil-3-benciloxi-5-(bis-acetilsulfanilil)-aminopirazol del F. 102°
(Descomp.)

Para la disociación del grupo benzilo se disuelve la
combinación en metanol/dioxano y se la hidrogena con hidrógeno en
100 presencia de un catalizador de paladio. Al concentrar al vacío, se
separa de la solución por cristalización el 1-fenil-3-hidroxi-5-
(bis-acetilsulfanilil)-aminopirazol, F. 227° (Descomp.).

El producto en bruto se suspende en metanol/dimetilace-
tamida y se le mezcla con una solución etérea de diazometano hasta
105 la tonalidad amarilla fija. Al mismo tiempo se produce una rápida di-
solución y un fuerte desprendimiento de nitrógeno. Con ácido acéti-
co glacial se destruye el exceso de diazometano, se concentra la
solución en vacío y se diluye el residuo con agua, en cuyo caso de
produce la cristalización. Al 1-fenil-3-metoxi-5-(bis-acetilsulfa-



110 nilil-aminopirazol resultante se le saponifica en la forma descrita en el ejemplo 1. Después de la recristalización, el producto de la hidrolisis se revela como idéntico al 1-fenil-3-metoxi-5-sulfanilamido-pirazol preparado según el ejemplo.

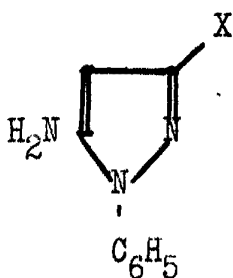
-----N O T A-----

115 Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la fabricación de 1-fenil-3-metoxi-5-sulfanilamido-pirazol-1,2, caracterizado porque, se condensan o bien sulfonil-halogenuros de la fórmula



120 en la que W representa un grupo amino o un resto traspasable al mismo, con 5-amino-pirazoles de la fórmula.



125 en la que X es un grupo metoxi, o representa un grupo hidroxilo o un resto traspasable al grupo OH,

130 en donde a X se le transforma, en caso dado, posteriormente de forma en si conocida, en el grupo metoxi, o bien sulfonamidas de la

256360

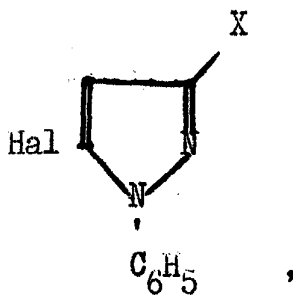


fórmula



en la que W tiene la significación antes apun-
tada, o sus sales alcalinas con 5-halogen-pira-
zoles de la fórmula

135



en la que X significa lo mismo que antes,

140 en donde a X se le transforma en caso dado posteriormente de for-
ma en si conocida en el grupo metoxi, después de lo cual se tras-
pasa eventualmente W al grupo amino.

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE 1-FENIL-3-
METOXI-5-SULFANILAMIDO-PIRAZOL-1,2.

145 Tal como se describe y reivindica en la presente Me-
moria Descriptiva, que consta de siete hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, - 8 MAR. 1960

Carb. Juarez