

285759

PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 5040/142.



Memoria Descriptiva ^{285 759}

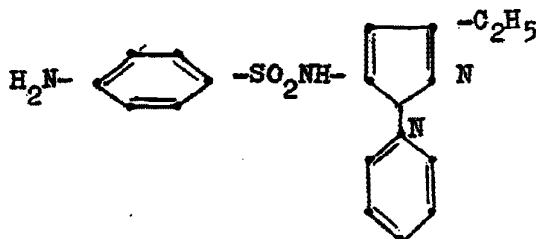
sobre:

"Procedimiento de obtención de nuevas sulfonamidas".

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente -
en Basilea, Suiza.

====

El objeto de la invención es la obtención de 2-fenilo-3-(p-amino-benzolsulfonamido)-5-etilopirazol de la fórmula



- 6 MAR 1948



sus productos de condensación N_4 -formaldehidos, así como las sales y los derivados N_1 -acíclicos de estos compuestos.

5. Como sales son de mencionar por ejemplo las sales metálicas, especialmente aquellas con metales alcalino, alcalino terreos o terreos, - tal como sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio.

10. Como derivados N_1 -acíclicos son especialmente de mencionar aquellos en los cuales el - resto acíclico es un resto de ácido carbónico - alifático bajo, o aromático o aralifático, preferentemente el resto de un ácido graso. Por - ejemplo de un ácido graso bajo, tal como un resto carbalcoxi, por ejemplo el resto carboetoxi, 15. el resto propionílico, butirílico, valerílico o caproílico, de un ácido graso más elevado, por ejemplo el resto lauroílico, palmítico u oleílico, de un ácido graso fenílico, tal como el ácido 20. fenilacético, o de un ácido benzoico, tal como el ácido benzoico. En primer lugar el resto acíclico es sin embargo el resto acetílico.

25. Bajo productos de condensación N_4 -formaldehídicos se entienden especialmente aquellos productos que por ejemplo se obtienen por reacción de una molécula de formaldehído con - aprox. 1 ó 2 moléculas del amida p-amino-benzol sulfónico. La nueva sulfonamida, sus productos de condensación N_4 -formaldehídicos, las sales y 30. los derivados N_1 -acíclicos de estos compuestos -

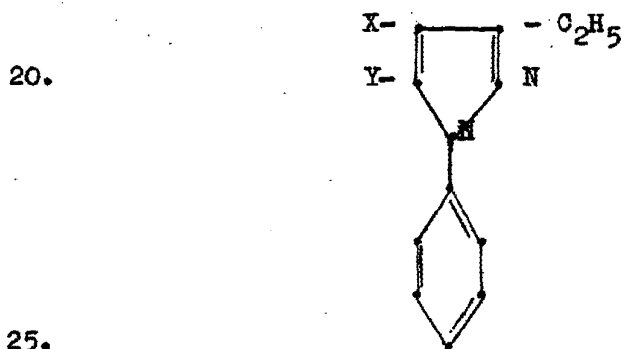


poseen buenas propiedades quimioterapéuticas - con larga duración del efecto. Por ejemplo muestran en infección experimental en los animales, tales como por ejemplo los ratones infectados -

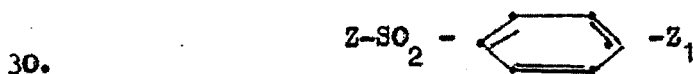
5. con streptococos, un efecto curativo muy bueno. Se mantienen durante largo tiempo en la sangre. Con respecto a su efecto son muy superiores a - los compuestos similares conocidos. Por lo tanto se pueden emplear farmacológicamente y como

10. medicamentos o profilácticos en el hombre y en el animal. Pero también son adecuados como aditivos a los piensos y se pueden utilizar como - productos intermedios para la obtención de otros valiosos quimioterapéuticos.

15. Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí ya conocidos. Preferentemente se procede haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

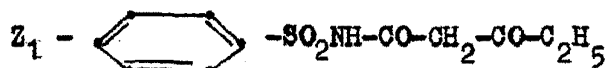


25. o un dihidroderivado del mismo, con un compuesto de fórmula





donde X es hidrógeno o un resto sustituible por hidrógeno, Y y Z son restos dissociables durante la reacción dejando el grupo imino -NH- contenido en uno de ellos y Z₁ representa el grupo amínico o un resto transformable de éste, o los compuestos de fórmula



- 10. se hacen reaccionar con hidracina fenólica o sus sales, y en los compuestos obtenidos, en secuencia arbitraria, un resto Z₁ transformable en un grupo amínico se transforma en éste y/o un resto X sustituible por hidrógeno se sustituye por hidrógeno y/o los compuestos dihidropirazólicos obtenidos se oxidan a compuestos pirazólicos y/o los compuestos bis-p-Z₁-benzolsulfonílicos obtenidos se disocian a los compuestos mono-p-Z₁-benzolsulfonílicos y/o, si se desea los compuestos obtenidos se N₁-acilan y/o los compuestos con grupo amínico libre se hacen reaccionar con formaldehído a compuestos de condensación formaldehídicos.

Estas reacciones se efectúan en forma en si ya conocidas con los grupos conocidos de la química de las sulfonamidas. Así se puede por ejemplo condensar por ejemplo un halogenuro de ácido p-Z₁-benzolsulfónico, ante todo el cloruro, con 3-amino-2-fenilo-4-X-5-etilo-pirazol o su dihidroderivado, donde R, X y Z₁ tienen el



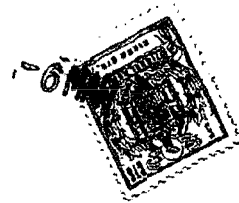
significado de arriba, y donde se pueden emplear los medios de condensación usuales, por ejemplo alcalis acuosos, tales como los carbonatos de al-
cali, ante todo, sin embargo, las bases orgáni-
cas terciarias, tal como el aminopirazol mismo o
piridina, picolina, lutidina, collidina, aminas
trialquílicas bajas, tal como el amina trimetí-
lica o trietílica, o los diaminoalcanos N,N'-tetra-
alquílicos, tal como por ejemplo el N,N'-tetrame-
tilo-W,W'-diaminohexano, y en caso dado, los -
diluyentes usuales, tal como benzol, tolueno, -
cloruro metilénico, cloroformo, cetona metil-etí-
lica, acetona, dioxano, nitrobenzol y similares.
Aquí se puede obtener, según las condiciones de
reacción, tales como medios de condensación, tem-
peratura de reacción, diluyentes o el empleo de
un exceso en halogenuro de ácido sulfónico, los-
compuestos bis-p-Z₁-benzolsulfonílicos, como pro-
ductos secundarios o como principal, que, en for-
ma en sí conocida, antes o después de las etapas
en caso dado necesarias para la transformación -
de Z₁ en el grupo amínico, la eliminación del -
resto X o de la oxidación, o en caso dado simul-
táneamente, se pueden transformar en los compues-
tos mono-p-Z₁-benzolsulfonílicos. Así se trans-
forman los compuestos bis por ejemplo por hidró-
lisis o aminólisis, en caso dado simultáneamente
con una hidrólisis eventual del resto Z₁, en los
compuestos mono.

30. En la realización del procedimiento según



- la presente invención mediante sulfonamidas propionilacéticas se hacen reaccionar éstas convenientemente con un ligero exceso de compuesto hidracínico. Las temperaturas de reacción preferentemente se encuentran entre 0°C y la temperatura de ambiente (refrigeración con hielo). Como
5. componente hidracínico se pueden emplear la hidracina fenólica libre, así como sus derivados reaccionables (por ejemplo las hidrazonas, hidracina acéticas), semicarbazuros, acinas, así como
10. los compuestos amónicos cuaternarios obtenidos por reacción de diceto-ó-aldacinas con ésteres alquílicos reaccionables).

- En este último caso se efectúa el cierre
15. de anillo bajo disociación del resto que se encuentra en el grupo hidracínico (es decir, por ejemplo se libera el aldehído o la cetona). La reacción se puede efectuar por ejemplo con todos los medios de condensación ácidos usuales; ya se
20. logra por ejemplo al emplear los hidrocioruros o sulfatos hidracínicos. Si como productos de partida se emplean las hidracinas libres (es decir, el cierre de anillo se efectúa bajo disociación de agua), entonces se obtienen rendimientos considerablemente aumentados si se emplea un medio
25. de condensación ácido con capacidad para ligar el agua formada; como especialmente ventajosa ha demostrado ser una mezcla de ácido fosfórico y pentóxido de fósforo. Sin embargo, también se
30. pueden emplear otros medios de condensación ade-



cuados para la realización de reacciones de condensación en medio libre de agua, tal como ácidos fuertemente anhidros o ácidos Lewis.

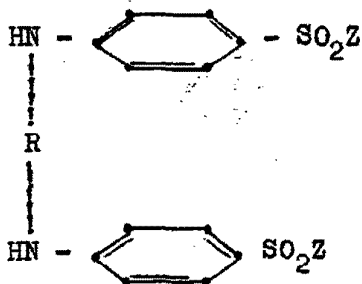
Condición previa para una buena realización

5. ción de la reacción es tan solo que los medios de condensación ácidos posean una solubilidad suficiente para ambos participantes en la reacción o esta se logra mediante adición de un disolvente inerte adecuado.
10. Las modificaciones mencionadas de los restos X y Z₁ el hidrógeno resp, en el grupo amínico, así como la oxidación de los compuestos dihidropirazólico se efectúan en forma en si ya conocida.
15. El resto Z₁ es además del grupo amínico convenientemente un resto usual en la química de las sulfonamidas transformable en el grupo amínico, ante todo un resto transformable en el grupo amínico por reducción o hidrólisis. Restos transformables en el grupo amínico mediante hidrólisis son por ejemplo los grupos acilamínicos, ante todo los grupos acilamínicos alifáticos, tales como los grupos carbalcoxiamínicos, por ejemplo el grupo carboetoxiamínico, los grupos alcanoilamínicos, tal como el grupo propionil-, butiril- ó caproilamínico, ante todo, sin embargo, el grupo acetilamínico, los grupos dihalogenoforilamínicos, por ejemplo el grupo dicloroforilamínico, o metilidenoamínico, tal como por ejemplo los grupos alquilideno- ó bencilidenoamí
- 20.
- 25.
- 30.



nicos, ante todo el grupo isopropilideno- ó benzilidenoamínico. También se pueden emplear materiales de partida de la fórmula

5.



10.

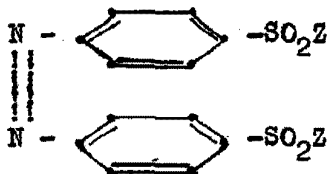
donde R representa el resto acílico de un ácido-bibásico, ante todo del ácido carbónico, o por ejemplo también de un ácido alcanodícarbónico y Z tiene el significado mencionado al principio y representa ante todo halógeno.

15.

Un resto transformable por reducción en el grupo amínico es por ejemplo un grupo acilamínico dissociable por hidrogenólisis, tal como el grupo carbobenzoxiamínico o el grupo nitro, o un grupo azo, tal como un grupo arilo-azo, ante todo fenilazo, empleándose en este último caso especialmente un compuesto de la fórmula

20.

25.



como material de partida, donde Z tiene el significado indicado al principio y significa ante todo halógeno.

30.



La hidrólisis, aminólisis o reducción de los grupos mencionados se efectúan en forma en - si conocida.

5. Como compuestos con un sustituyente X sustituable por hidrógeno se seleccionan especialmente aquellos como material de partida que posean un grupo carboxílico libre o esterizado. El p-2₁-benzolsulfonamido-pirazol obtenido según el presente procedimiento se descarboxiliza entonces, en caso dado después de previa hidrólisis.

10. La oxidación, en caso dado necesario, se puede efectuar en la forma usual, por ejemplo empleando medios de oxidación, tales como ácidos per orgánicos, bromo, sales de hierro-III, o especialmente también con peróxido de hidrógeno, convenientemente en presencia de las mencionadas sales de hierro o de iodo o de un ioduro, ventajosamente en solución ácida, por ejemplo en ácido fórmico o ácido acético. Si la reacción se efectúa sin embargo a través de un producto intermedio transformable por hidrólisis en el producto final, entonces la oxidación se presenta con la saponificación usual sin la adición especial de medios de oxidación.

15. Un procedimiento especialmente ventajoso consiste en reaccionar el p-acetilamino-benzol-sulfocloruro con 2-fenil-3-amino-5-etilopirazol e hidrolizar el producto de condensación.

20. La N₁-acilización se efectúa en la forma usual empleando medios N₁-acilizadores. Tales -

25. 30.



- son ante todo los anhídridos o halogenuros de ácidos, tales como los cloruros. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de medios básicos, tales como bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo carbonatos alcalinos o aminas terciarias, tales como piridina, picolina, lutidina, collidina, amina trimetílica, amina trietílica, amina tributílica o 1,6-bis-dimetilamino-hexano, y en presencia de diluyentes inertes, especialmente disolventes orgánicos, tal como dioxano, benzol, tolueno, hidrocarburos halogenizados, por ejemplo cloruro metilénico o cloroformo, formamida dimetílica, cetonas alifáticas bajas, tales como acetona, o cetona metiletílica, o en caso dado de los mismos medios básicos, tal como piridina, o mezcla de la misma, tal como especialmente piridina-acetona. Ventajosamente se trabaja en medio posiblemente libre de agua. Si se emplea un halogenuro de ácido entonces se puede emplear también una sal metílica de sulfonamida, por ejemplo una sal alcalina o mejor la sal de plata, con lo que se puede prescindir de la adición de medios básicos arriba recomendada. A su empleo adicional, por ejemplo, como diluyente no hay nada que se oponga.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Durante la N_1 -acilización de compuestos en los cuales Z_1 significa el grupo amínico, por ejemplo de 3-(p-amino-benzol-sulfonamido)-2-fenil-5-etilo-pirazol, se ha de prestar atención de que la reacción se efectúe bajo condi -

30.



5. ciones benignas y empleando cantidades aproximada - mente molecularmente equivalentes de los partici - pantes de la reacción para evitar que se formen - compuestos N_1 , N_4 -bis-acílicos o por traslación - acílica, compuestos N_4 -acílicos. Ventajosamente - se trabaja por esta razón a temperatura baja, por ejemplo por debajo de 40 grados, tal como los 10° y 30° y en medio libre de agua. Al emplear haloge - nuros de ácido se recomienda partir de las sales metálicas del sulfonamida, tal como la sal de pla - ta.

15. Si el resto acílico se introduce en el - átomo N_1 -nitrógeno de un compuesto, en el que - Z_1 no esté por el grupo amínico, entonces se -- parte preferentemente de compuestos en los cuales Z_1 signifique un grupo transformable por reducción en el grupo amínico. Este se reduce entonces en - forma en sí conocida, convenientemente evitando - condiciones hidrolizantes y temperaturas elevadas, para evitar la disociación o transposición del - resto N_1 -acílico al átomo de N_4 -nitrógeno. Espe - cialmente adecuada es la reducción con hidrógeno en presencia de catalizadores, por ejemplo catali - zadores de metal noble, tal como paladio sobre - carbón.

20. Pero también se puede partir de un compues - to en el que Z_1 signifique un resto transformable por hidrólisis bajo condiciones benignas en el - grupo amínico, tal como por ejemplo un grupo de - arilmetilidenoamino, por ejemplo un grupo de benci -
25. 30.



lidenamino. La agrupación de arilmetilideno se puede saponificar entonces bajo condiciones benignas después de la N_1 -acilización sin que por ello se disocie el grupo N_1 -acílico.

5. Los productos de condensación formaldehídicos se obtienen si un compuesto, donde Z_1 está por el grupo amínico, por ejemplo el 2-fenilo-3-(p-amino-benzolsulfonamido)-5-etilo-pirazol, ó derivado acílico del mismo, se reacciona con formaldehído en presencia de ácidos diluidos. En lugar del mismo formaldehído se pueden emplear también medios cededores de formaldehído, tal como paraformaldehído o hexametenotetramina. La reacción se efectúa ventajosamente en presencia de agua y a temperatura de ambiente calentado ligeramente. Como ácidos entran en consideración en primer lugar los ácidos orgánicos fuertes, tales como los ácidos halogenohidrogénicos, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido fosfórico y similares.
- 10.
15. De las nuevas aminobenzolsulfonamidas, que en el átomo N_1 -nitrógeno contienen aún un átomo de hidrógeno se pueden obtener sales en la forma normal, así por ejemplo por reacción con bases, especialmente con bases de aplicación terapéutica, tal como el hidroxideno de metales alcalino, alcalino-terrosos o metales terrosos, por ejemplo hidroxideno sódico, potásico o cálcico, o bases orgánicas.
- 20.
- 25.
30. Las sales de los compuestos sulfonamídicos

- 13 285759

- 6 MAR



pueden servir también para la limpieza de los -
compuestos sulfonamídicos obtenidos transforman-
do los compuestos sulfonamídicos en las sales,-
separando éstas y de las sales liberando nueva-

5. mente los compuestos sulfonamídicos.

Los materiales de partida son conocidos
o se pueden obtener según métodos conocidos.

La invención se refiere también a aquellas
formas de ejecución en las cuales se parte de -

10. un compuesto que se obtienen como productos in-
termedio en cualquier etapa del procedimiento y
se realizan las etapas que faltan, o el procedi-
miento se interrumpe en cualquier etapa, o en -
las cuales un material de partida se forma bajo
15. las condiciones de reacción o se emplea en for-
ma de sal.

También se puede por ejemplo obtener el
2-fenil-3-amino-5-etilo-pirazol o su derivado -
dihidro en forma conoca y sin aislar reaccionar
20. con un halogenuro del ácido p-Z₁-benzolsulfóni-
co.

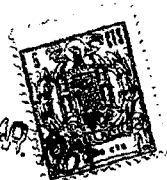
Asimismo forman un objeto de la presen-
te invención los nuevos materiales de partida y
los productos intermedios, tales como los mono-
25. - y bis-p-Z₁-benzolsulfonil-2-fenil-4-X-3-amino-
-5-etilo-pirazoles y sus derivados dihidro.

Los nuevos compuestos se pueden emplear
como medicamentos, por ejemplo en forma de pre-
parados farmacéuticos que contengan el material
30. activo en mezcla con un material vehículo sólido.

285759 1963



- do o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos -
entran aquellos materiales en consideración que
5. no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, ácido silícico coloidal, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, coles-
10. terina y otros vehículos medicinales conocidos.
- Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, ungentos o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados -
15. y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topos. También pueden contener otros materiales de valor terapéutico. Los preparados se
20. obtienen según los métodos usuales. Para la aplicación oral, contendrán los nuevos compuestos - sulfonamídicos en una cantidad de más de 0,1 g - por unidad de dosificación, convenientemente entre 0,25 y 3 g. La cantidad del material vehículo puede oscilar entre amplios márgenes y depende principalmente de la forma de administración.
25. Las dosis diaria depende de la forma de aplicación y de las necesidades individuales del paciente. Se puede determinar fácilmente por el médico.
30. Los nuevos compuestos activos se pueden



utilizar también en la medicina veterinaria en forma de preparados veterinarios o también como aditivos a los piensos.

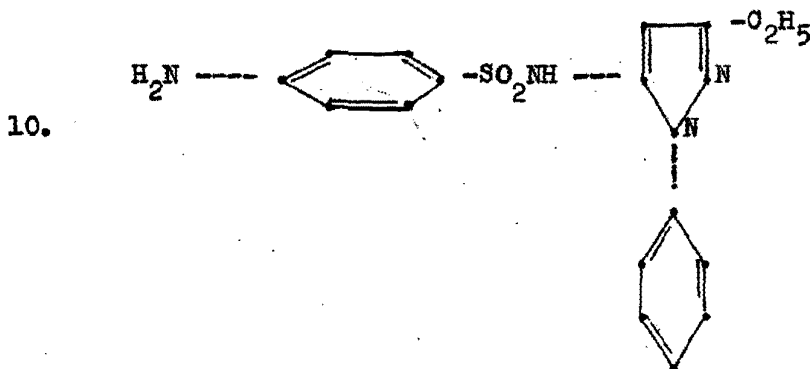
5. La invención se refiere por lo tanto - también a estos medicamentos veterinarios - resp. a los piensos o aditivos a los piensos - que contengan los nuevos sulfonamidas de la - clase indicada en mezcla con los materiales - vehículo usuales. La invención se describe con
10. más detalle en el ejemplo a continuación. Las temperaturas están indicadas en grados centí - grados.

Ejemplo 1

15. En una solución de 8 g de 2-fenil-3-amino-5-etilo pirazol en 40 cm³ de piridina anhidro se - introducen en el plazo de 10 minutos 10,8 g de cloruro del ácido p-acetilamino-benzolsulfónico al 96 %. Después de terminada la reacción se - calienta aún durante una hora a 90-95° de tem-
20. peratura interior. La solución de reacción se vierte entonces sobre 400 cm³ de ácidos clorhídrico 2-N, precipitándose así el sulfonamida - que, después de filtrar, se saponifica de la - forma siguiente:
25. El producto en bruto, compuesto de una mezcla - de 3-(p-acetilamino-benzolsulfonamida)-2-fenilo-5-etilo-pirazol y bis-(p-acetilamino-benzolsul-
30. fonil)-3-amino-2-fenilo-5-etilo-pirazol, se recibe en 150 cm³ de sosa cáustica 2-n y se se ca al reflujo durante dos horas. La solución -



se clarifica con norita y con ácido clorhídrico
6-n se ajusta al filtrado a un valor de pH 6, -
con lo que se presenta una precipitación que -
pronto solidifica en forma cristalina. Después
5. de recrystalizar de alcohol se obtiene el 2-fenilo-3-(p-amino-benzolsulfonamido)-5-etilo-pirazol de la fórmula



en cristales blancos del P.F. 214,215°.

Mediante reacción de una solución de -
2-fenilo-3-(p-amino-benzolsulfonamido)-5-etilo-
-pirazol el ácido clorhídrico con solución de -
20. formaldehído acuosa al 40 % se obtiene la N.N'-
-metileno-bis-[3-(p-amino-benzolsulfonamido)-2-
-fenilo-5-etilo-pirazol].

Ejemplo 2.

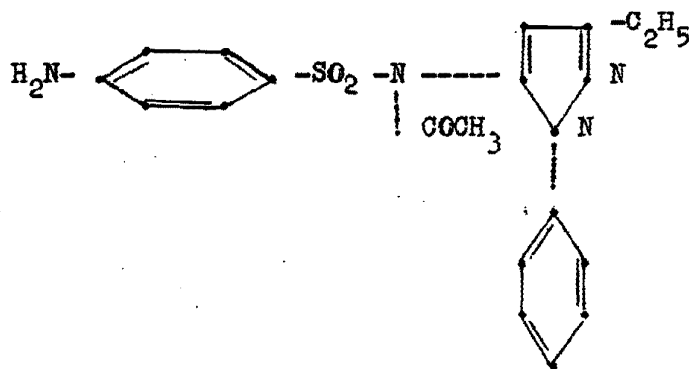
25. A una solución de 47 g de 2-fenilo-3-(p-amino-
-benzolsulfonamido)-5-etilo-pirazol en 50 cm³
de acetona y 10 cm³ de piridina se agregan en -
el plazo de 5 minutos agitando 4,8 cm³. de anhí-
drido del ácido acético. Se agita durante 5 ho-
ras y la mezcla se deja reposar durante 10 ho-
30. ras. Seguidamente se agregan agitando 300 cm³.



de amoniaco acuoso y hielo al 3%, con lo que se precipita un producto oleaginoso. Este se mezcla con 200 cm³ de agua y se deja reposar a temperatura de ambiente con lo que el aceite precipitado se cristaliza lentamente. Se filtra en vacío

5. del producto precipitado se cristaliza de alcohol y se obtiene así el N₁-acetilo-2-fenilo-3-p-(amino-benzolsulfonamido)-5-etilo-pirazol - de la fórmula

10.



15.

en cristales blancos del P.F. 189-191°.

Ejemplo 3.

20. 2-fenil-3-(p-amino-benzolsulfonamido)-5-etilo-pirazol se elabora con fécula de trigo y una pasta de ácido silícico coloidal con fécula hidrolizada a una masa ligeramente plástica y se granula. Después de secada a 50° se pone al granulado usual, al material a prensar se le agrega fécula de maranta, estearato de magnesio y talco como fase exterior y se forman tabletas. Mediante empleo correspondiente de los materiales iniciales se pueden fabricar por ejemplo tabletas
25. de la siguiente composición:
- 30.



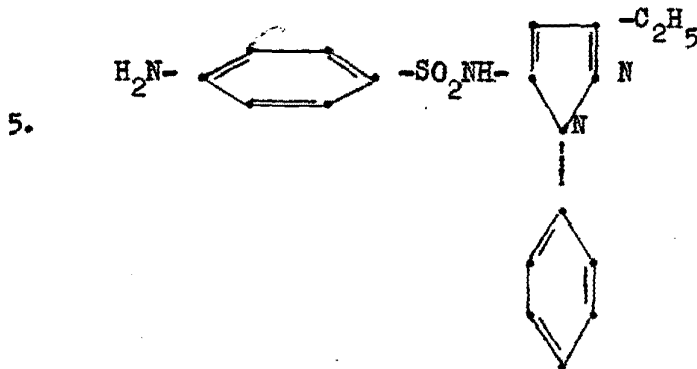
	2-fenil-3-(p-amino-benzol-sulfonamido)-5-etilo-pirazol	500,0 mg
	Acido silícico coloidal con fécula-hidrolizada	30,0 mg
5.	Fécula de trigo	30,0 mg
	Fécula de maranta	40,0 mg
	Estearato de magnesio	5,0 mg
	Talco	20,0 mg

10.		625,0 mg

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, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de Patente presentadas en Suiza, con fecha 7 de marzo de 1.962, bajo el nº 2729/62, y con fecha 21 de enero de 1963, bajo el nº 662/63 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en 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 de obtención de nuevas sulfonamidas", caracterizándose por lo siguiente:
- 1º. "Procedimiento de obtención de nuevas sulfonamidas", especialmente el nuevo 2-fenil-3-

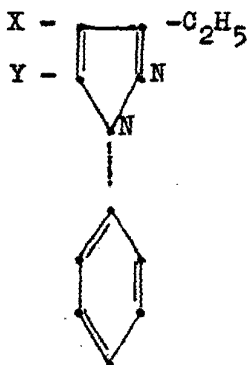
-(p-amino-benzosulfonamido)-5-etilo-pirazol de fórmula



10.

de sus productos de condensación N_4 -formaldehídicos, de las sales y derivados N_1 -acíclicos del mismo, caracterizado, porque un compuesto de fórmula

15.



20.

o un dihidroderivado del mismo, se reacciona con un compuesto de la fórmula

25.



donde K es hidrógeno o un resto sustituible por hidrógeno, Y y Z son resto dissociables durante

30.



la reacción dejando el grupo -NH- imínico contenido en uno de ellos y Z₁ representa el grupo amínico o un resto transformable en éste, o los compuestos de fórmula

5.



se hacen reaccionar con hidracina fenilica o sus sales, y en los compuestos obtenidos, en

10.

secuencia arbitraria, un resto Z₁ transformable en el grupo amínico se transforma en éste y/o un resto X sustituible por hidrógeno se sustituye por hidrógeno y/o los compuestos dihidropirazólicos obtenidos se oxidan a compuestos pirazólicos

15.

y/o los compuestos bis-p-Z₁-benzolsulfónicos obtenidos se disocia a los compuestos mono-p-Z₁-benzolsulfónicos y, se desea, los compuestos obtenidos se N₁-acilizan y/o los compuestos obtenidos con grupo amínico libre se reaccionan con

20.

formaldehído a los productos de condensación de formaldehído y/o los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales o las sales obtenidas se transforman en los compuestos libres.

2. Procedimiento según la reivindicación

25.

1, caracterizado porque un halogenuro del ácido p-Z₁-benzolsulfónico se condensa con un 3-amino-2-fenilo-4-X-5-etilo-pirazol o su derivado dihidro, donde X y Z₁ tienen el significado señalado en la reivindicación 1, y en los compuestos obtenidos,

30.

en secuencia arbitraria, un resto Z₁ trans



- formable en el grupo amínico se transforma en éste y/o un resto X sustituible por hidrógeno se -
sustituye por hidrógeno y/o los compuestos dihidropirazólicos obtenidos se oxidan a compuestos -
pirazólicos y/o los compuestos bis-p-Z₁-benzolsulfonílicos obtenidos se disocian a los compuestos -
5. mono-p-Z₁-benzolsulfonílicos y/o, si se desea, -
los compuestos obtenidos se acilan a compuestos -
N₁-acílicos y/o los compuestos obtenidos con grupo
10. amínico libre se reaccionan con formaldehído a
productos de condensación de N₄-formaldehído.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se parte de compuestos de pirazol o de dihidropirazol, donde X -
15. significa hidrógeno o un grupo carboxílico libre esterizado.
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se parte de derivados del ácido benzolsulfónico en los cuales Z₁ es
20. un resto transformable por hidrólisis o reducción en el grupo amínico.
5. Procedimiento según las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque se parte de derivados del ácido benzolsulfónico en los cuales Z₁ es un
25. resto acilamínico o un grupo metilidenoamínico.
6. Procedimiento según las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque se parte de derivados del ácido benzolsulfónico en los cuales Z₁ es un grupo carbobenzoxiamínico o un grupo nitro o -
30. azo.



7. Procedimiento según las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque la oxidación se efectúa mediante bromo.
5. 8. Procedimiento según las reivindicaciones 1-6 caracterizado porque la oxidación se efectúa mediante sales de hierro III.
9. Procedimiento según las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque la oxidación se efectúa mediante peróxido de hidrógeno.
10. 10. Procedimiento según las reivindicaciones 1-6 y 8, caracterizado porque se trabaja en presencia de yodo o yoduros o de sales de hierro III.
15. 11. Procedimiento según las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el p-acetilamino-benzolsulfocloruro se condensa con 2-fenilo-3-amino-5-etilo-pirazon y el producto de condensación se hidroliza.
20. 12. Procedimiento según las reivindicaciones 1-6 y 11, caracterizado porque se hidroliza alcalinamente.
25. 13. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación del N_1 -propionilo-acetilo-p- Z_1 -benzolsulfonamida, donde Z_1 tiene el significado señalado en la reivindicación 1, con la hidracina fenólica o sus sales o sus derivados, se efectúa en presencia de medios de condensación ácidos.
30. 14. Procedimiento según las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque la N_1 -aciliza-



ción se efectúa con anhídridos de ácido o halogenuros de ácido.

5. 15. Procedimiento según las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque la N_1 -acilización se efectúa en presencia de una base.

16. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque una sal del compuesto sulfonamídico se reacciona con un halogenuro de ácido.

10. 17. Procedimiento según la reivindicación caracterizado porque se emplea una sal alcalina o la sal de plata.

15. 18. Procedimiento según las reivindicaciones 1-17 caracterizado porque se N_1 -aciliza el 2-fenil-3-(p-amino-benzolsulfon-amido)-5-etilo-pirazol.

20. 19. Procedimiento según las reivindicaciones 1-17, caracterizado porque un 2-fenil-3-(p- Z_1 -benzolsulfonamida)-5-etilo-pirazol, donde Z_1 es un resto transformable por reducción en el grupo amínico, se N_1 -aciliza y Z_1 se reduce al grupo amínico.

25. 20. Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque la reducción se efectúa con hidrógeno catalíticamente activado.

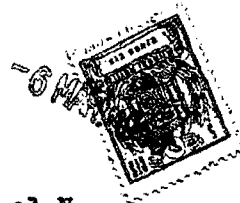
30. 21. Procedimiento según las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque un compuesto, donde Z_1 significa un grupo amínico, se hace reaccionar con formaldehído o medios cededores de formaldehídos en presencia de ácidos diluidos.



22. Procedimiento según las reivindicaciones 1-21, caracterizado porque el 2-fenilo-3-(p-amino-benzolsulfonamido)-5-etilo-pirazol o un derivado N_1 -acílico del mismo, se hace reaccionar con formaldehído o medios cededores de formaldehído en presencia de ácidos diluidos.
- 5.
23. Procedimiento según las reivindicaciones 1-22, caracterizado porque se parte del compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en forma de sal.
- 10.
- 15.
24. Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque se prepara el 2-fenil-3-amino-5-etilo-pirazol o un derivado dihidro del mismo y se hace reaccionar sin aislar, con un halógeno del ácido p- Z_1 -benzolsulfónico.
- 20.
25. Procedimiento según las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque se obtiene el 2-fenilo-3-p-amino-benzolsulfonamido-5-etilo-pirazol ó sales del mismo.
- 25.
26. Procedimiento según las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque se obtiene un producto de condensación N_4 -formaldehídico del 2-fenil-3-p-amino-benzolsulfonamido-5-etilo-pirazol ó sus derivados N_4 -acílicos.
- 30.
27. Procedimiento según las reivindicaciones

288759

- 25 -



nes 1-24, caracterizado porque se obtiene el N₁-
-acetil-2-fenilo-3-p-amino-benzolsulfonamido-5-
-etilo-pirazol.

5. 28. "Procedimiento de obtención de nue -
vas sulfonamidas"; tal y como queda sustancial -
mente descrita en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 25 hojas escritas
a máquina por una sola cara.

- 6 MAR. 1963

MADRID,

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME,

J. GOMEZ ACEBO Y MODER

D. P.