

RAN 4440/81 II



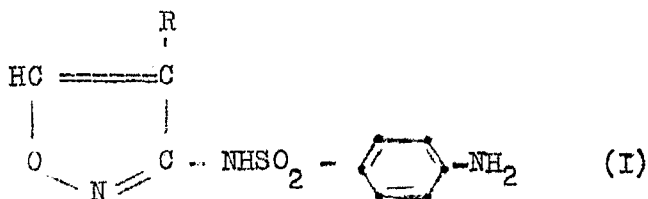
302819

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS SULFA-
NILAMIDOISOXAZOLES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-
LA ROCHE & CIE. S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos 3-sulfanilamido-
isoxazoles de la fórmula



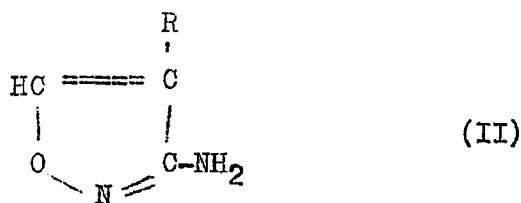


12819

donde R es hidrógeno l alkilo inferior,
preferentemente un grupo alquílico inferior
con C₁-C₆, y más preferentemente metilo,

5. a las sales de los 3-sulfanilamido-isoxazoles mencionados y
a un procedimiento para su preparación.

El procedimiento del invento se lleva a cabo
haciendo reaccionar un 3-amino-isoxazol de la fórmula



10. donde R tiene el significado
expuesto antes,

con un haluro de bencensulfonilo que contiene en posición para
un grupo convertible en grupo amino, convirtiendo el grupo
convertible en grupo amino del producto de la reacción en un
grupo amino y convirtiendo el 3-sulfanilamido-isoxazol de
15. la fórmula I, así obtenido, en una sal, si se desea.



302819

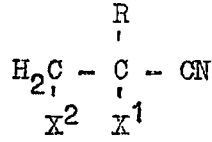
- Como sustituyente para que pueda ser convertido en grupo amino en el componente de haluro de bencensulfonilo cabe mencionar los grupos usuales que pueden ser convertidos en grupos amino por hidrólisis o reducción, como por ejemplo
5. acil-amino (por ejemplo, acetilamino), carbalcoxi-amino (como carbetoxi-amino), nitro, azo, etc. El 3-amino-isoxazol de la fórmula II puede ser copulado con el componente de haluro de bencensulfonilo según métodos conocidos, por ejemplo en piridina a temperatura del orden de 0° aproximadamente a 50°C
10. aproximadamente. También la operación consecutiva de hidrólisis o reducción puede efectuarse según métodos conocidos.

- La formación de la sal puede efectuarse según los métodos conocidos, por ejemplo mediante reacción con bases inorgánicas o bases orgánicas fuertes, como hidróxidos o carbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo,
15. o con aminas como la etanolamina o la dietanolamina.

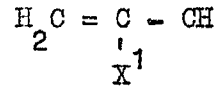
- Los 3-amino-isocazoles de la fórmula II empleados como materiales de partida pueden prepararse haciendo reaccionar un nitrilo de ácido halocarboxílico de la fórmula IIIa o IIIb
- 20.



302819



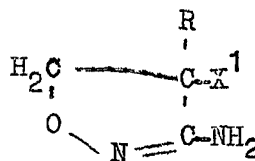
(IIIa)



(IIIb)

donde R tiene el significado expuesto antes y X¹ y X² representan átomos de halógeno, preferentemente átomos de bromo o de cloro,

5. con Hidroxilamina o con Hidroxilamina substituida en el grupo amino. Los 3-amino-isoxazoles resultantes no tienen necesariamente que ser aislados en forma pura para la copulación con el componente de haluro de bencensulfonilo, sino que pueden someterse a la reacción copuladora en forma bruta, por ejemplo en mezcla con productos secundarios de la fórmula general



(IV)

15.



302819

donde R y X¹ tienen el significado
expuesto antes.

5. Las bases halogenadas de la fórmula IV no necesitan eliminarse, pues en las condiciones de la reacción copuladora se produce con particularidad facilidad deshidrohalogenación, de modo que el producto de copulación es el 3-sulfanilamido-
-isoxazol deshalogenado de la fórmula I.

10. Los 3-sulfanilamido-isoxazoles de la fórmula I a que se refiere este invento manifiestan gran actividad quimioterapéutica contra diversos organismos infecciosos, como E. colim Pneumococcus, Streptococcus, Staphylococcus y Salmonella.

15. Los productos de este invento pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos, de igual modo que las sulfonamidas antibacterianas conocidas. Tales preparados contienen los 3-sulfanilamido-isoxazoles del invento o sus sales para aplicación enteral o parenteral en formas farmacéuticas apropiadas, que contienen materiales de vehículo inertes, orgánicos o inorgánicos, como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio.
20. talco, aceites vegetales, gomas, polialkilenglicoles, jalea de petróleo, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, droches, supositorios o cápsulas; o bien forma líquida, por ejemplo de soluciones, suspensiones, emulsiones, etc. Los preparados pueden estar



- esterilizados y/o contener otros materiales, como agentes preservadores, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica, tampones, etc. También pueden contener otros materiales de actividad
5. terapéutica.

EjemPlo 1.

- 6,2 g de 3-amino-isoxazol bruto se disuelven en 70 cc de piridina absoluta y se tratan con 19 g de cloruro de p-acetamidobencensulfonilo, a 0°C. Se deja reposar la mezcla
10. durante 2 horas en un baño de hielo y luego durante 24 horas a 20°C. A continuación se excluye la piridina bajo presión reducida y se trata el residuo con 200 cc de agua y con carbonato sódico, hasta obtener reacción alcalina. Se filtra la solución turbia y se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico diluido (1:1). Se obtienen 18,5 g de 3-(N₄-acetil-sulfanilamido)-isoxazol, de punto de descomposición 250-260°C (a partir de etanol al 50%). El producto está exento de halógeno.
- 15.

- 15 g del derivado acetílico así obtenido se calientan con 125 cc de solución 2-n de hidróxido sódico, durante 70 minutos, en un baño de agua hirviente. Después de añadir carbón animal, se filtra la mezcla y se la acidifica con 60 cc de ácido clorhídrico diluido (1:1). Al cabo de 3 horas, se ajusta el pH a 5 mediante adición de NH₄OH. Se obtienen
20. 10,8 g de 3-sulfanilamido-isoxazol, de punto de fusión 141-142°C (a partir de etanol/agua).



= 7 =

En un experimento análogo se obtuvo una forma dimórfica, de punto de fusión 124-125°C.

El 3-amino-isoxazol empleado como material de partida puede prepararse así:

5. A una solución de 66 g de hidróxido sódico en 320 cc de agua se añaden a 10°C 40 g de N-carbamoil-hidroxi-
lamina. Después de agregar 112 g de nitrilo de ácido alfa,beta-dibromo-
-propiónico a 15°C, se agita la mezcla reaccional, luego se
ajusta a PH 8 con CO₂ y se extrae con acetato de etilo.
10. 12 g del residuo obtenido después de destilar bajo
presión reducida, se calienta en 10 cc de piridina seca
durante 2½ horas. Se obtienen así 11,4 g de 3-amino-
-isoxazol incoloro, de punto de ebullición 101°C/10 mm.
15. EJEMPLO 2.
Se disuelven en 80 cc de piridina absoluta 9,8 g
(0,1 mol) de 3-amino-4-metil-isoxazol. A esta solución se
añaden 25,7 g de cloruro de p-acetamido-bencensulfonilo. No
se permite que la temperatura ascienda a más de 45°C. Al
20. cabo de 1 hora, se vierte la mezcla en 400 cc de agua helada.
El 3-(N₄-acetil-sulfanilamido)-4-metil-isoxazol así obtenido
tiene un punto de fusión de 235°C. Se le saponifica con
solución de hidróxido sódico al 10%, en un baño de agua
hirviente. De la solución filtrada precipita 3-sulfanilamido-



4-metil-isoxazol en forma de cristales blancos puros. Rendimiento: 15,7 g; punto de fusión, 182-183°C (a partir de metanol).

5. El 3-amino-4-metil-isoxazol utilizado como material de partida puede prepararse así:

10. Se disuelven en 40 cc de agua 48 g (1,2 moles) de hidróxido sódico y 30,4 g (0,4 moles) de N-carbamoil-hidroxilamina. Se enfría la solución hasta 0°C y se la hace reaccionar con 90,8 g de nitrilo de ácido alfa,beta-dibromo-isobutírico (obtenido por bromación de nitrilo de ácido metacrílico). El nitrilo no se mezcla con la fase acuosa. Asimismo, después de la adición de 400 cc de metanol la mezcla no es homogénea. Al cabo de 1 hora se aparta la refrigeración externa, con lo cual la mezcla se vuelve homogénea. Pronto adquiere color amarillo.

15. Se deja que la solución alcalina repose durante 5 días a 20°C y luego se la calienta por 2 horas a 50°C. Después de extraer las porciones básicas con acetato de etilo, se obtienen 22 g de 3-amino-4-metil-isoxazol bruto, exento de bromo. Mediante recristalización a partir de benceno y a

20. partir de éter, esta substancia se obtiene en forma cristalina cromatográficamente homogénea; punto de fusión, 45-50°C.



EJEMPLO 3.

Los 3-sulfanilamido-isoxazoles obtenidos en los ejemplos 1 y 2, se preparan en formulaciones medicinales de la manera siguiente:

5. a) Pastillas

Compuesto de sulfanilamido-isoxazol	505 mg
Almidón de maiz	82 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	<u>3 mg</u>
Peso por pastilla	600 mg

10.	Compuesto de sulfanilamido-isoxazol	202 mg
	Almidón de maiz	32,8 mg
	Talco	4 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,2 mg</u>
	Peso por pastilla	240 mg

15.	Compuesto de sulfanilamido-isoxazol (en forma de la sal sódica)	10,86 mg
	Almidón de maiz	36,29 mg
	Gelatina	0,30 mg
	Estearato de magnesio	0,30 mg
	Talco	<u>2,25 mg</u>
	Peso por pastilla	50,00 mg



b) Solución en ampollas

860

Compuesto de sulfanilamido-isoxazol	400 mg	
Dietanolamina al 100%	166 mg	
Agua esterilizada	hasta	1 cc.



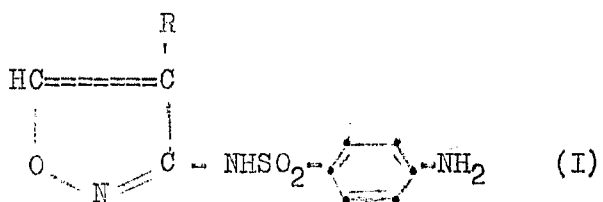
= 11 =

302819

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 9706/63 del 6 de Agosto de 1963:

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos sulfanilamidoisoxazoles de la fórmula general

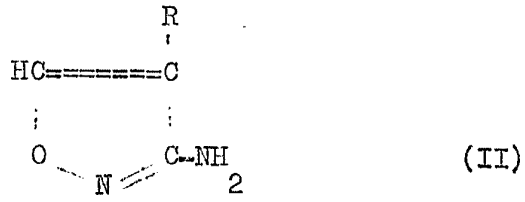


donde R es hidrógeno o alquilo inferior,

10. y de sus sales, que consiste en hacer reaccionar un 3-aminoisoxazol de la fórmula general



302819



donde R tiene el significado expuesto antes,

- con un haluro de bencensulfínilo provisto de un substituyente para que es convertible en grupo amino, en convertir dicho substituyente para en el grupo amino, y, si se desea, en convertir en una sal aceptable en farmacia el 3-sulfanilamidoisoxazol de fórmula I resultante,
5. 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usa como material de partida el 3-amino-4-metil-isoxazol.
 10. 3. Un procedimiento para la preparación de nuevos sulfanilamidoisoxazoles.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de doce hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.
- 15.

Madrid, a 5 de Agosto de 1964

p.a.

JAIME ISERN

p. p.