



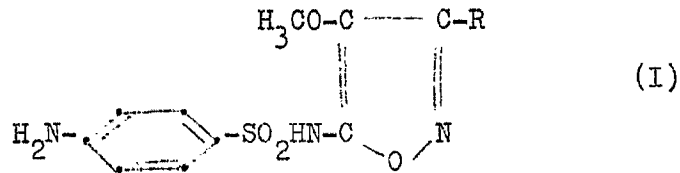
en la que uno de los símbolos R¹ representa sulfanililo y el otro representa hidrógeno o alquilo inferior,

a las sales de adición de base de estas sulfonamidas y a un

5. procedimiento para su preparación.

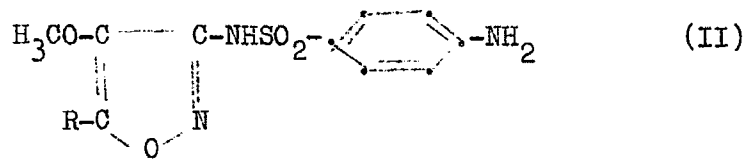
La fórmula A anterior comprende las sulfonamidas de las fórmulas

10.



y

15.



20.

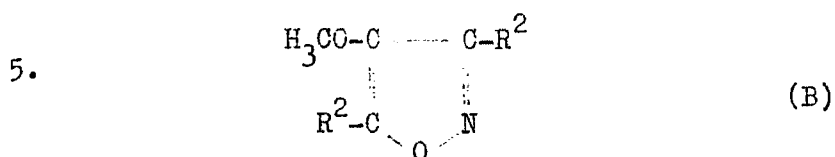
en las que R es hidrógeno o alquilo inferior.

Según el procedimiento establecido por este invento, las sulfonamidas de la fórmula general A anterior se preparan



325147

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



10. en la que uno de los símbolos R^2 representa amino y el otro representa hidrógeno o alquilo inferior,

con un compuesto de la fórmula



20. en la que X es cloro o bromo e Y es un sustituyente en el grupo amínico por hidrólisis o reducción,

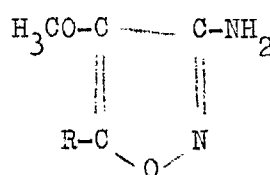
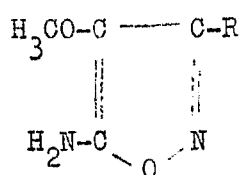
hidrolizando el producto de la reacción, convirtiendo Y en amino cuando es preciso y, si se desea, convirtiendo el producto en una sal de adición de base.



325147

La fórmula B anterior comprende los isoxazoles de las fórmulas VIII y XII, en las que R es hidrógeno o alquilo inferior:

5.



10.

(VIII)

(XII)

La preparación de las sulfonamidas de las fórmulas I y II, incluyendo la preparación de los isoxazoles intermedios VIII y XII, respectivamente, se ilustra en los esquemas de reacción I y II que siguen:

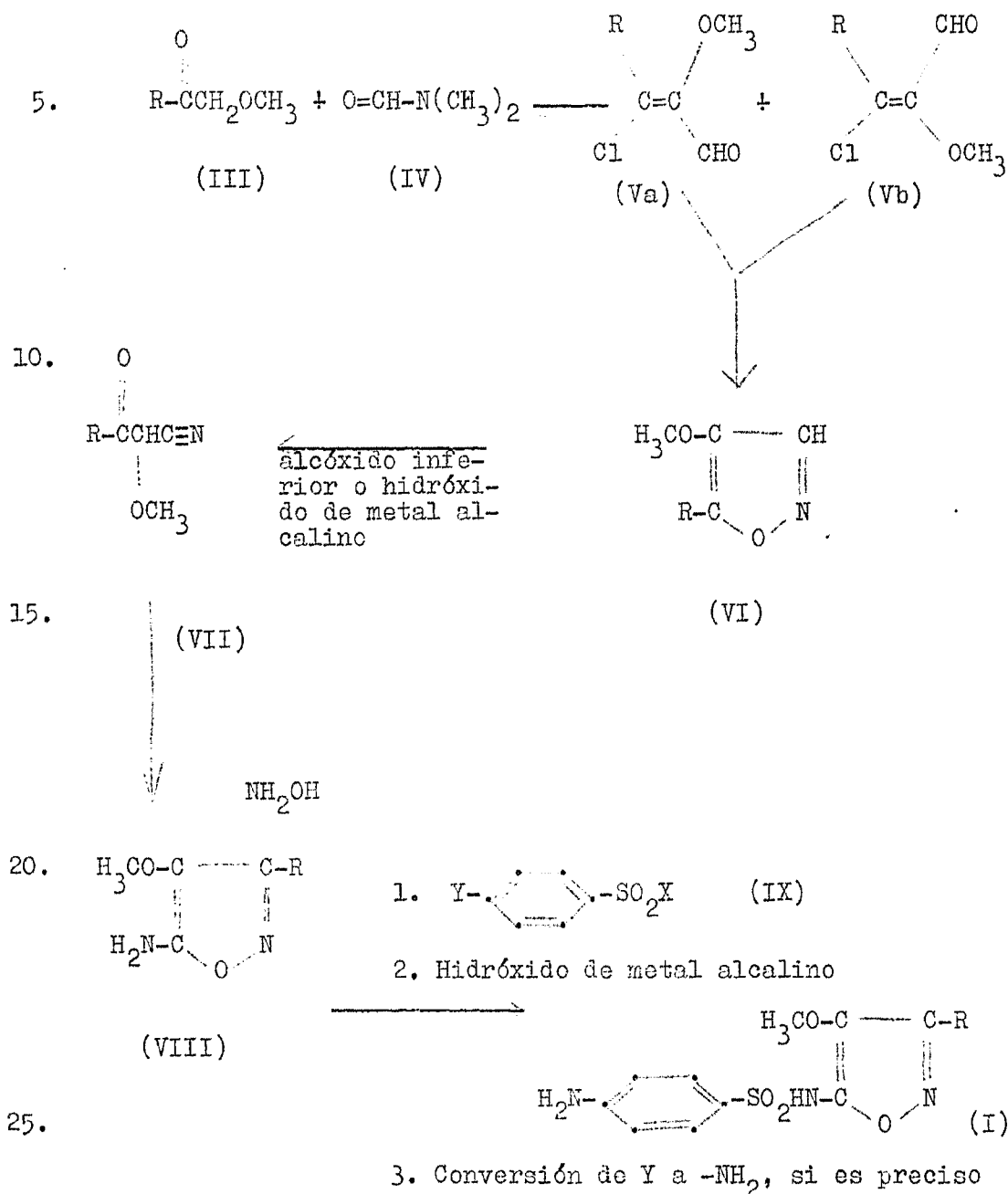


- 5 AB

- 5 -

325147

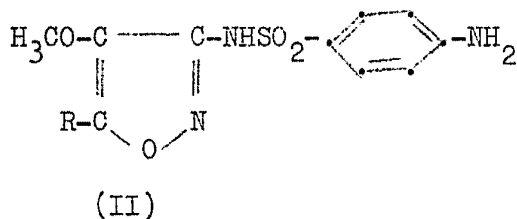
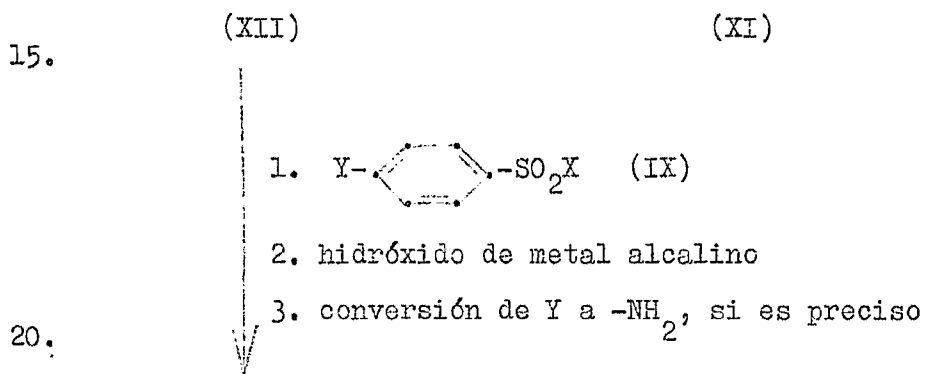
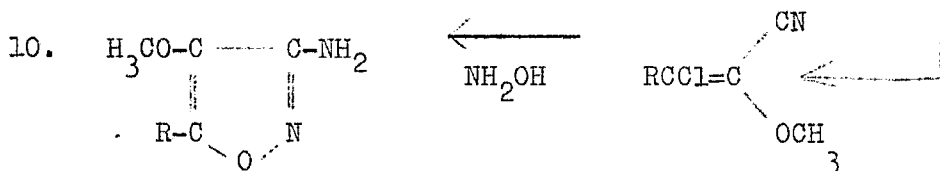
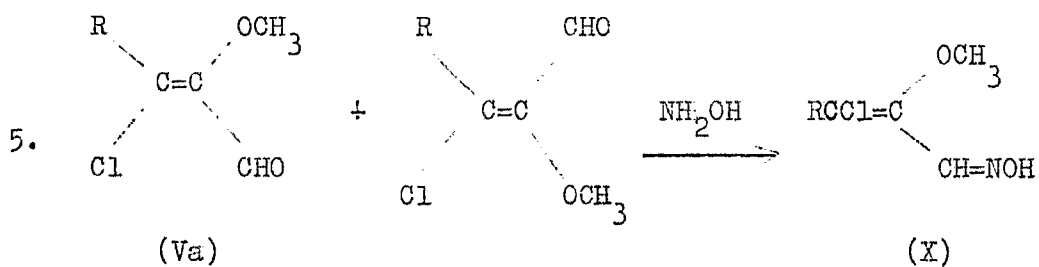
Esquema de reacción I





325147

Esquema de reacción II





325147

- En los esquemas de reacción I y II anteriores, R, X e Y tienen el significado que ya se ha expuesto, X es de preferencia cloro, siendo Y, por ejemplo, un grupo amino protegido o un precursor de grupo amino, por ejemplo
5. nitro, nitroso, azo, hidrazo, hidrácido, carbalcoxiamino, carbobenciloxiamino, etc., o de preferencia un grupo acilamido, por ejemplo un grupo alcanoilamido, de preferencia un grupo alcanoilamido inferior, por ejemplo acetamido, propionilamido, etc., o un grupo benzamido o benzamido substituido,
 10. por ejemplo benzamido alquil- o halo-substituido.

- En el esquema de reacción I, un compuesto metoxi de la fórmula III se hace reaccionar con dimetilformamida (IV) en presencia de oxiclорuro fosfórico o fosgeno, de preferencia a temperatura del orden de 0° aproximadamente a 100°C aproximadamente,
15. para formar una mezcla de aldehidos de las fórmulas Va y Vb. Esta mezcla de aldehidos se hace reaccionar luego con una sal de adición de ácido mineral de la hidroxilamina, por ejemplo clorhidrato de hidroxilamina, sulfato de hidroxilamina, etc., de preferencia a temperatura del
 20. orden de unos 35° a unos 85°C, y de preferencia en un disolvente inerte, por ejemplo un disolvente de alcohol inferior, como metanol, etanol, etc., para formar un 4-metoxi-5-R-isoxazol de la fórmula VI. El compuesto VI se hace



325147

- reaccionar con un alcóxido inferior de metal alcalino (por ejemplo, metóxido sódico, etóxido sódico, etc.), o un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.) de preferencia a temperatura del
5. orden de unos 20° a unos 65°C, para formar un cetonitrilo de la fórmula VII. El cetonitrilo de la fórmula VII se hace reaccionar con una sal de adición de ácido mineral de la hidroxilamina (por ejemplo, clorhidrato de hidroxilamina, etc.), de preferencia en presencia de agua, para formar un
 10. aminoisoxazol de la fórmula VIII. Este aminoisoxazol se trata luego con un haluro de sulfonilo IX, preferiblemente en presencia de un agente aceptor de ácido, como una amina (por ejemplo, piridina, trimetilamina, etc.), para formar un compuesto de sulfanililo. Este último se hidroliza, de preferencia
 15. por tratamiento con un hidróxido acuoso de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.) y por último, se convierte el grupo Y en amino, si es preciso, por un procedimiento conocido en la técnica de las sulfonamidas. Cuando Y es un grupo hidrolizable a amino como el acetamido, la hidrólisis del grupo hidrolizable se produce durante el tratamiento
 20. con el hidróxido de metal alcalino, para formar un compuesto de la fórmula I directamente. Sin embargo, cuando Y es un precursor del grupo amino reducible a grupo amino, se efectúa una



325147

reacción de reducción normal (tal como la hidrogenación en un catalizador de paladio) para obtener un compuesto de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula II se preparan, según

5. el esquema de reacción II, tratando una mezcla de aldehidos de las fórmulas Va Y Vb con hidroxilamina, en condiciones alcalinas, es decir, en presencia de una base (por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como el carbonato sódico, un hidróxido potásico, etc., o un alcóxido inferior de metal
10. alcalino tal como el metóxido sódico, el etóxido sódico, etc.) para formar una oxima de la fórmula X (que es probablemente una mezcla de isómeros cis y trans). La oxima de la fórmula X se deshidrata empleando isocianato de fenilo, de preferencia en presencia de un disolvente hidrocarburo
15. inerte (por ejemplo, benceno, tolueno, hexano, etc.) a temperatura del orden de unos 20° a unos 35°, para formar un nitrilo de la fórmula XI. El nitrilo de la fórmula XI se hace reaccionar luego con hidroxilamina en condiciones alcalinas (por ejemplo, en presencia de un hidróxido de metal
20. alcalino como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, etc., o un alcóxido inferior de metal alcalino tal como el metóxido sódico, el etóxido sódico, etc.) para formar un aminoisoxazol de la fórmula XII. El aminoisoxazol de la fórmula XII se hace reaccionar luego con un haluro de sulfo-



325147

- nilo IX, preferiblemente, en presencia de un agente aceptor de ácido, como una amina (por ejemplo, piridina, trimetilamina, etc.) para formar un derivado de sulfanililo, el cual se hidroxiliza, por ejemplo con un hidróxido de metal alcalino
5. como antes, y el grupo Y se convierte en $-NH_2$ si es preciso (tal como se ha descrito antes para el esquema de reacción I), a fin de formar un compuesto de la fórmula II.

Se prefieren los compuestos de las fórmulas I y II en que R es metilo.

10.

La expresión "alkilo inferior" que aquí se usa debe entenderse que se refiere a un grupo alquílico con 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser de cadena recta o ramificada, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, heptilo, hexilo, etc.

15.

Los compuestos de las fórmulas I y II y sus sales de adición de base con bases farmacéuticamente aceptables, tales como el hidróxido sódico, la dietanolamina, etc., son agentes antibacterianos útiles de la misma manera que las sulfonamidas conocidas, por ejemplo la sulfadimetoxina.

20.

Se caracterizan por un amplio espectro de actividad antibacteriana. Se los puede emplear en formas de dosificación oral o parenteral o para aplicación tópica, tales como pomadas,



325147

formulaciones 'óticas, etc. en combinación con coadyuvantes farmacéuticos comunes. He aquí algunas formas tópicas de dosificación:

5. Formulación para pastillas

Por pastilla

10.	N ¹ -(4-metoxi-3-metil-5-isoxazolil)- -sulfanilamida	505 mg
	Almidón de maiz	29 g
	Lactosa	84 mg
15.	Gelatina	12 mg
	Talco	15 mg
20.	Estearato de magnesio	5 mg



325147

Formulación parenteral

		<u>Mg/cc</u>
5.	N ¹ -(4-metoxi-3-metil-5-isoxazolil)- sulfanilamida	412,0
	Dietanolamina	159,0
10.	Metabisulfito sódico	2,0
	Agua para inyección c.s. hasta	1,0 cc

Formulación para pastillas

15.		<u>Por pastilla</u>
	N ¹ -(4-metoxi-5-metil-3-isoxazolil)- -sulfanilamida	505 mg
	Almidón de maíz	29 mg
20.	Lactosa	84 mg



325147

	Gelatina	12 mg
	Talco	15 mg
5.	Estearato de magnesio	5 mg

Formulación parenteral

10.		<u>Mg/cc</u>
	N ¹ -(4-metoxi-5-metil-3-isoxazol)- -sulfanilamida	412,0
15.	Dietanolamina	159,0
	Metabisulfito sódico	2,0
	Agua para inyección	c.s. hasta 1,0 cc
20.		

325147⁵



En los ejemplos que siguen las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

5.

Preparación de N¹-(3-metil-4-metoxi-5-isoxazolil)-sulfanilamida

10. Se enfrió N,N-dimetilformamida (438 g) en un baño de hielo y sal, mientras se añadía oxiclорuro fosfórico (452 cc) a 2-5°, con agitación enérgica y en un período de 2 horas. Se apartó el baño refrigerador y se agitó la mezcla reaccional durante 30 minutos, en el curso de los cuales la temperatura subió hasta 15°. Luego se calentó la mezcla

15. momentáneamente en baño maría y se mantuvo la temperatura a 20-24° durante 30 minutos.

20. Refrigerando a menos de 10°, se añadió metoxiacetona (176 g) en un período de 25 minutos y se apartó el baño para permitir la generación espontánea de calor. La temperatura alcanzó 35° en 15 minutos y se reguló a 35-40° durante 35 minutos por medio de refrigeración intermitente. Se vertió la mezcla en 2 kg de hielo triturado, se añadió cloruro sódico (400 g) y se dejó calentar la mezcla hasta 15°. Mientras se mantenía la temperatura entre 15 y 22° por medio

25.



325147

- de refrigeración intermitente con un baño de hielo, se extrajo la mezcla con tres porciones de 1200 cc de éter. Se combinaron los extractos etéreos y se lavaron sucesivamente con cloruro sódico saturado (400 cc), solución saturada de bicarbonato sódico (400 cc), y, por último, solución saturada de cloruro sódico (250 cc). Después de secar con sulfato sódico, se concentró la solución etérea en el baño de vapor y se destiló el residuo. Rendimiento de una mezcla cis-trans de 3-cloro-2-metoxi-2-butenal, 142 g; punto de ebullición,
10. 70-80°/20 mm.

- Se sometieron a reflujo durante 2 horas 3-cloro-2-metoxi-2-butenal (mezcla cis-trans) (100 g), clorhidrato de hidroxilamina (77,5 g) y metanol (750 cc). Cuando la mezcla se hubo enfriado hasta 40°, se añadió una solución de
15. cloruro de cadmio (450 g de $\text{CdCl}_2 \cdot 2 \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$) en agua (400 cc). Se dejó cristalizar durante la noche el complejo de cloruro de cadmio antes de filtrarlo y lavarlo con metanol y éter.

- Se mezcló el complejo (21,8 g) con 100 cc de agua
20. y se destiló, recogieron alrededor de 50 cc de destilado constituido por dos fases. Se saturó el destilado con cloruro sódico y se extrajo con cinco porciones de 10 cc de éter.



325147

Se secó el éter con sulfato sódico y se destiló en el baño de vapor. El residuo, 4-metoxi-5-metilisoxazol (6,1 g), se destiló bajo presión reducida; rendimiento, 481 g; punto de ebullición, 108°/100 mm.

5. Se añadió 4-metoxi-5-metilisoxazol (4,81 g) a una solución de metóxido sódico (4,60 g) en metanol (50 cc), con refrigeración momentánea para mantener la temperatura de la reacción por debajo de 40°. En este punto se precipitó parcialmente la sal sódica de cetonitrilo, pero se le dejó
10. permanecer en la mezcla. Después de 1 hora de reposo, se evaporó el metanol en vacío, se añadieron agua (10 cc) y clorhidrato de hidroxilamina (2,98 g) y se calentó la mezcla a 60° durante 30 minutos. Después de unas 16 horas de reposo a la temperatura ambiente, se extrajo la mezcla con cinco
15. porciones de 10 cc de éter. Secando los extractos etéreos con NaSO_4 y evaporándolos en vacío, se obtuvieron 4,90 g de residuo. La cristalización a partir de éter (10 cc) y éter de petróleo (2 cc) en un baño de hielo y sal dió la mayor parte del producto, 3-metil-4-metoxi-5-amino-isoxazol, 3,30 g,
20. de punto de fusión 48-49°.

Se evaporó el filtrado y se le cristalizó en éter (2 cc) y éter de petróleo (1 cc), para obtener una segunda

- 5 ABR. 1966



325147

cosecha: 0,95 g, de punto de fusión 48-49°. Rendimiento total, 4,25 g.

- Se disolvió 3-metil-4-metoxi-5-amino-isoxazol (3,75 g) en piridina seca (38 cc) y se añadió cloruro de
5. p-acetilaminobencensulfonilo (15,1 g). Agitando la solución, la temperatura de la reacción subió hasta 40°, y a este nivel se la mantuvo mediante calentamiento durante 1 1/2 horas.

- Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se la diluyó con agua (375 cc). Se dejó que el precipitado
10. oleoso reposara durante la noche, para que se solidificara, y el producto bruto, un compuesto de bis-(p-acetilaminobencensulfonilo) (14,35 g, se oscurece a 190°, funde a 224-225°), se utilizó directamente.

- Una muestra purificada para análisis mediante cristalización en ácido acético fundió a 233-234°.
- 15.

- El compuesto bis-(p-acetilaminobencensulfonilo) (14,35 g) y 144 cc de hidróxido sódico acuoso al 10% en peso, se agitaron y calentaron en baño de vapor durante 40 minutos. La refrigeración y el tratamiento con ácido acético acuoso al 25%
20. (110 cc) precipitaron el producto (7,20 g, punto de fusión 166-169°) y la cristalización en metanol (50 cc) y agua (100 cc) dió el producto puro, N¹-(3-metil-4-metoxi-5-isoxazolil)-



325147

-sulfanilamida; rendimiento, 6,88 g; punto de fusión, 168-170°.

EJEMPLO 2.

5.

Preparación de N¹-(4-metoxi-5-metil-3-isoxazolil)-sulfanilamida

Agitando, se añadió 3-cloro-2-metoxi-2-butenal (mezcla cis-trans) (122,0 g) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (70 g) e hidróxido sódico (40 g) en 1 litro de agua. Se agitó la reacción durante 2 horas y se filtró el producto bruto (101,4 g, punto de fusión 68-85°). Este material estaba constituido por una mezcla de isómeros de la oxima de 3-cloro-2-metoxi-2-butanal.

La cristalización en éter (100 cc) y éter de petróleo (400 cc) dió como producto principal el isómero formado; rendimiento, 59,3 g; punto de fusión, 91-94°. La ulterior recrystalización, para análisis, dió un punto de fusión de 95-96°.

La evaporación del filtrado y la trituración del residuo con éter de petróleo dieron una mezcla enriquecida en el segundo isómero (29,5 g, punto de fusión 52-67°). La

e5



- 19 -

325147

ulterior cristalización de un material obtenido del mismo modo dió un producto que todavía contenía 1/3 aproximadamente del isómero de fusión más alta.

Se añadió oxima de 3-cloro-2-metoxi-2-butanal

5. (punto de fusión 91-94°) (59,3 g) a una solución de isocianato de fenilo (94,5 g) y trietilamina (3,5 cc) en benceno (600 cc). Después de agitar durante 15 minutos, se calentó la mezcla con precaución en baño de vapor y se la sometió a reflujo durante 2 1/2 horas.
10. Se enfrió la mezcla y se filtró el precipitado de difenilurea simétrica. Se concentró en baño de vapor la solución bencénica y se destiló en vacío al residuo, 3-cloro-2-metoxi-2-butenonitrilo; rendimiento, 32,5 g; punto de ebullición, 59-62°/20 mm.
15. Se agitó a 40°, durante 18 horas, una mezcla de 3-cloro-2-metoxi-2-butenonitrilo (21,0 g), clorhidrato de hidroxilamina (16,8 g), metóxido sódico (21,6 g) y metanol (200 cc). Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado en vacío, hasta sequedad. Se extrajo el residuo con éter caliente (200 cc), se evaporó en vacío la solución etérea y se cristalizó el residuo, 3-amino-4-metoxi-5-metilisoxazol (15,6 g) en éter (20 cc), a -10°, con lo que se obtuvo la porción principal del producto (1,05 g, punto de fusión 90-92°).



325147

Del filtrado se recuperó otra cantidad de aminoisoxazol. El residuo de la evaporación del éter se sacudió enérgicamente con agua (140 cc), se centrifugó y se decantó la solución acuosa. La evaporación del agua dejó un residuo

5. (4 g), que cristalizó en éter (6 cc) a -10° , dando producto adicional (0,43 g, punto de fusión $85-89^{\circ}$). Rendimiento total, 1,48 g.

Una muestra purificada por recristalización en éter fundió a $91-93^{\circ}$.

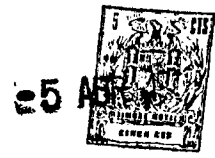
10. Se disolvió 3-amino-4-metoxi-5-metilisoxazol (1,35 g) en piridina seca (13,5 cc) y se añadió cloruro de p-acetilaminobencensulfonilo (5,42 g). Agitando la solución, la temperatura subió a 40° y se la mantuvo a este nivel mediante calentamiento durante 1 1/2 horas. Se enfrió la mezcla
15. y se la diluyó con agua (140 cc). El precipitado, un compuesto de bis-(p-acetilaminobencensulfonilo), se solidificó con el reposo durante la noche (4,82 g, punto de fusión $230-235^{\circ}$). La recristalización de una muestra en ácido acético hizo subir el punto de fusión hasta $239-241^{\circ}$.
20. Se agitaron en el baño de vapor, durante 1 hora, el producto bis (4,82 g) y 50 cc de hidróxido sódico acuoso al 10% en peso. La refrigeración y el tratamiento con ácido acético al 25% (35 cc) precipitaron el producto, N¹-(4-metoxi-



e5
325147

-5-metil-3-isoxazolil)-sulfanilamida (2,00 g, punto de fusión 189-191º), que fue recristalizado en metanol (40 cc) y agua (120 cc); rendimiento, 183 g; punto de fusión, 197-199º.

= . =



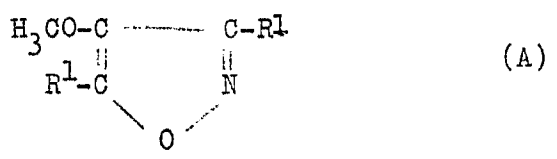
325147

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 446.068 del 6 de Abril 1965.

5.

1. Un procedimiento para la preparación de sulfonamidas de la fórmula general

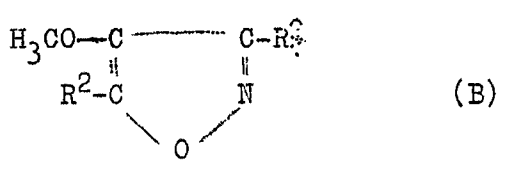


10.

en la que uno de los símbolos R^1 representa sulfanililo y el otro representa hidrógeno o alquilo inferior,

y de las sales de adición de base de estos compuestos, procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general

15.

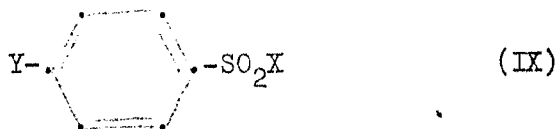




325147

en la que uno de los símbolos R^2 representa amino y el otro representa hidrógeno o alquilo inferior, con un compuesto de la fórmula

5.



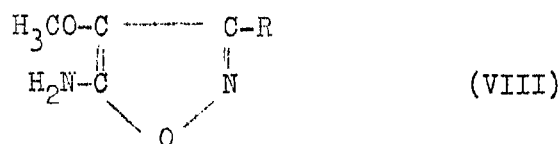
en la que X es cloro o bromo e Y es un sustituyente convertible en el grupo amínico por hidrólisis o reducción,

10.

en hidrolizar el producto de la reacción, en convertir Y en amino cuando es preciso y, si se desea, en convertir el producto en una sal de adición de base.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usarse como material de partida un compuesto de la fórmula

15.



20.

en la que R es hidrógeno o alquilo inferior.

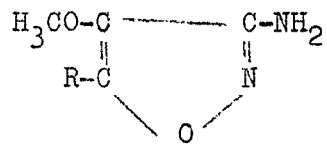
5 ABR 1966
5 ABR 1966

325147

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por usarse como material de partida 3-metil-4-metoxi-5-amino-isoxazol.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usarse como material de partida un compuesto de la fórmula general

5.



(XII)

10.

en la que R es hidrógeno o alquilo inferior.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por usarse como material de partida 3-amino-4-metoxi-5-metil-isoxazol.

15.

6. Un procedimiento para la preparación de sulfonamidas.

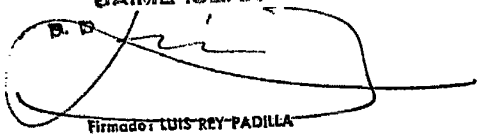
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, a 5 de Abril 1966

p. a.

JAIME ISERN



Firmado: LUIS REY PADILLA