

P-4330

Nº 33976 - Case 10.097.

171206



1945

171206

10 OCT. 1945

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
P A T E N T E D E I N V E N C I O N
en
E S P A Ñ A
por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 30 Rockefeller Plaza, Nueva York, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCIR BENZOSULFONILGUANIDINAS P-SUSTITUIDAS".

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de benzosulfonilguanidinas sustituidas. Más especialmente, se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de sulfanililguanidina.

5 La sulfanililguanidina es uno de los notables agentes químico-terapéuticos descubiertos en los años últimos, y es en extremo deseable desarrollar métodos comerciales satisfactorios para su producción. Según el presente invento, se ha descubierto que la sulfanililguanidina puede producirse en cantidades comerciales por un nuevo procedimiento que

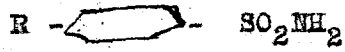
10



171206

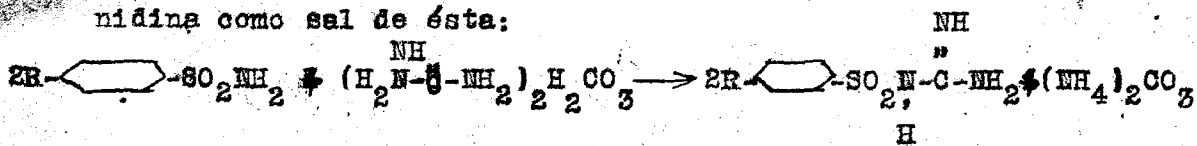
utiliza productos intermedios de que se dispone fácilmente, y que se puede realizar en un equipo disponible y no caro.

El procedimiento del presente invento se basa en una reacción de combinaciones ilustrada por la siguiente fórmula típica con sales de guanidina:



R representa un radical amino, un radical hidrolizable hasta un grupo amino, incluyendo radicales acilamínicos y grupos reducibles hasta un grupo amino incluso radicales nitro.

El procedimiento puede representarse convenientemente por la siguiente ecuación que utiliza carbonato de guanidina como sal de ésta:



La reacción anterior tiene lugar prontamente cuando los componentes se funden por calentamiento directo o calentándolos con un disolvente adecuado tal como el éter mono-metílico de dietilenglicol o el éter n-butílico de etileglicol. Cuando se usa sulfanilamida como material de partida, se produce sulfanililguanidina directamente. Cuando se utiliza N⁴-acetil sulfanilamida, se obtiene acetilsulfanililguanidina, que puede luego hidrolizarse para formar sulfanililguanidina. Cuando se emplea p-nitro-benzosulfonamida, se obtiene p-nitrobenzilsulfanililguanidina, que se puede reducir a sulfanililguanidina.

Se describirá el invento más detalladamente junto con los siguientes ejemplos específicos que se dan por vía de ilustración:

Ejemplo I

2.5 g. de N⁴-acetilsulfanilamida se mezclan con



171206

1.08 g. de carbonato de guanidina. La mezcla se calienta a 180° mediante un baño y se mantiene a 180-190°C durante media hora. Mientras está caliente, la torta se cubre con agua para deshacerla. Luego la mezcla se enfría y se hace fuertemente alcalina con hidróxido amónico. Después de agitar durante diez minutos, el material insoluble se separa por filtración y se lava con agua. Cuando cristaliza desde el agua se obtiene N⁴-acetilsulfanililguanidina pura.

Ejemplo 2

1.26-g. de N⁴-acetilsulfanililguanidina se someten a reflujo durante 5 minutos con 5 ml. de ácido clorhídrico al 12%. La solución se enfría, se agita con carbón activo y se filtra. La neutralización con solución de hidróxido sódico da un precipitado blanco de sulfanililguanidina. Este se purifica cristalizándolo desde agua.

Ejemplo 3

3 g. de p-aminobenzosulfonamida se mezclan con 1,62 g. de carbonato de guanidina, y la temperatura se eleva mediante un baño a 140° C en 25 minutos. La mezcla se funde en este punto y se mantiene a 140-145°C durante 30 minutos. La torta caliente se deshace con agua y la mezcla se hace fuertemente alcalina con hidróxido amónico. La porción insoluble se filtra de la solución. La cristalización desde agua caliente da sulfanililguanidina pura.

Ejemplo 4

3 g. de N⁴-acetilsulfanilamida y 1.32 g. de carbonato de guanidina se someten a reflujo con 25 ml. de éter monometílico de dietilenglicol durante 1,5 horas. La solución se enfría



171206

1006

y se diluye con tres veces su volumen de agua. Se hace alcalina y el producto precipitado se separa por filtración. La cristalización desde agua da N^4 -acetilsulfamililguanidina pura.

Ejemplo 5.

5 3 g. de N^4 -acetilsulfanilamida y 1.32 g. de carbonato de guanidina se someten a reflujo con 25 ml. de éster n-butílico de etilenglicol durante 1.5 horas. La mezcla se enfría y la porción insoluble se separa por filtración. La misma se suspende en agua y se hace alcalina con hidróxido amónico.

10 Después de agitar la solución se separa por filtración el material insoluble y se lava con agua. El mismo es N^4 -acetilsulfamililguanidina, que se purifica por recristalización desde agua caliente.

15 En los ejemplos anteriores se ha empleado N^4 -acetilsulfanilamida para realizar la reacción. La combinación acética es la preferida por ser barata y por disponerse de ella fácilmente. Sin embargo, debe entenderse claramente que se pueden usar otras N^4 -acilsulfanilemidas incluyendo aquellas como propionilo, butirilo, benzoilo y nicotinilo.

20 Análogamente, en vez de carbonato de guanidina se puede emplear cualquier sal inorgánica de guanidina incluyendo aquellas como nitrato, cloruro y sulfato de guanidina. También debe entenderse que los ésteres alcohólicos del etilenglicol empleados como disolventes en algunos de los ejemplos, pueden

25 reemplazarse por otros disolventes orgánicos inertes adecuados, que hiervan en el campo comprendido entre 125° y $200^\circ C$. Cuando la reacción se realiza por calentamiento directo de los reactivos en ausencia de disolventes, la temperatura empleada



171206

puede variar con los reactivos particulares. En general son satisfactorias las temperaturas que producen una fusión pero no dan por resultado una descomposición importante.

La descripción y ejemplos anteriores no tienen otro objeto que el ilustrativo y debe entenderse claramente que pueden hacerse modificaciones o variaciones prudenciales en los mismos sin apartarse del espíritu del invento.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 28 de Noviembre de 1942, bajo el núm. 467.208, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1ª.- Un procedimiento de producir benzosulfonilguanidinas p-sustituídas, caracterizado porque se hace que con una sal de guanidina de un ácido inorgánico, reaccione una combinación de la siguiente fórmula:



en la cual R representa un miembro del grupo compuesto de radicales amino radicales hidrolizables hasta un grupo amino, y radicales reducibles a un grupo amino.

2ª.- Un procedimiento según se reivindica en el pun-

10 0 5



171206

to 1^a, caracterizado porque se hace reaccionar p-aminobenzo-sulfonamida con la sal de guanidina para producir sulfanilil-guanidina.

5 3^a.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1^a o 2^a, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la N⁴-acetilsulfanilamida con la sal de guanidina para producir N⁴-acetilsulfanililguanidina.

10 4^a.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1^a a 3^a, caracterizado por el hecho de que se emplea carbonato de guanidina como sal de la misma.

15 5^a.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1^a a 4^a, caracterizado por el hecho de que la reacción se realiza por calentamiento directo de las combinaciones.

6^a.- Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 1^a a 5^a, caracterizado por el hecho de que la reacción se realiza calentando las combinaciones en un disolvente orgánico inerte.

20 7^a.- Benzosulfonilguanidinas p-sustituídas, siempre que se preparen por los procedimientos reivindicados en cualquiera de los puntos anteriores.

8^a.- Un procedimiento de producir benzosulfonil-guanidinas p-sustituídas.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

100



171206

Esta Memoria consta de ~~seis~~ hojas además de la presente, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 OCT. 1945

P.A.

Alberio de Elzaburu
Por Poder

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Alberio de Elzaburu".

JT/.

-7-