

75686

P - 50273

No. 52976.- Case 2767.-

172030
MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL



1946

14 NOV. 1946

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 50 Rockefeller Plaza, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR SULFANIL
GUANIDINA".-

Este invento se refiere a un procedimiento nuevo y perfeccionado para producir sulfanilil-guanidina.

La sulfanilil-guanidina es un importante agente químico-terapéutico, y un objeto de este invento



1946 175086

es ofrecer un procedimiento nuevo y perfeccionado para la producción de la misma en forma virtualmente pura adecuada para el uso terapéutico. Otro objeto de este invento es ofrecer un procedimiento de producir sulfanilil-guanidina que permite emplear materiales de partida de que se dispone fácilmente y que son relativamente baratos.

Según el presente invento, hemos descubierto que la sulfanilil-guanidina puede prepararse haciendo reaccionar una acilsulfanilil-cianamida o una sal de la misma con combinaciones que dan amoniaco. En general, la reacción se realiza calentando o fundiendo una acilsulfanilil-cianamida o sal de la misma con una combinación que de amoniaco a temperatura inferior al punto de descomposición de las acilsulfanilil-cianamidas. En esta operación de calentamiento o fusión se obtiene una acilsulfanilil-guanidina que puede hidrolizarse para obtener sulfanilil-guanidina.

El presente invento no se limita al uso de ninguna acilsulfanilil-cianamida o sal en particular. De hecho, puede emplearse cualquiera de las combinaciones acilicas carboxilicas ordinarias, tales como el acetilo, propionilo, benzoilo, nicotinilo y similares. Pero como el grupo acetilo es fácil de hidrolizar y es probablemente la combinación acilica mas barata y que se puede obtener mas fácilmente, preferimos usar la combinación acetilsulfanilil-cianamida. Similarmemente, las sales que empleamos como materiales de partida pueden ser las de cualquier me-



1946

175080

5 tal suficientemente fuerte para formar sales con las acil-
sulfanilil-cianamidas, ya que el metal no afecta materialmen-
te a la reacción. Preferimos usar las sales cálcicas e
sódicas porque son las mas baratas. Sin embargo, los mis-
mos resultados se obtienen con las correspondientes sales
potásicas o amónicas. Hemos comprobado que nuestro proce-
dimiento se adapta especialmente bien al uso de la sal cálcica
de acilsulfanilil-cianamida, y es por tanto el ma-
terial de partida que preferimos.

10 El presente invento no se refiere a ningún
método especial de preparar los materiales de partida em-
pleados, y es evidente que las acilsulfanilil-cianamidas
pueden prepararse haciendo reaccionar el correspondiente
cloruro acilsulfanilílico con cianamida o cianamida cálcica
según procedimientos conocidos.

15 Las combinaciones que preferimos para reac-
cionar con la sal de acilsulfanilil-cianamida en nuestro
procedimiento, son las que dan amoniaco al fundirse a
temperatura relativamente baja, esto es, a temperatura
inferior a la del punto de descomposición de la acilsul-
fanilil-cianamida o la acilsulfanilil-guanidina. Es, pues,
evidente, que las temperaturas empleadas pueden variar un
tanto según la combinación especial que da amoniaco emplea-
da, y el invento no se limita al campo de temperatura es-
pecificado en los ejemplos. Algunas combinaciones que
dan amoniaco para el uso de la realización de nuestro in-
vento incluyen el nitrato amónico, tiourea, carbonato amé-



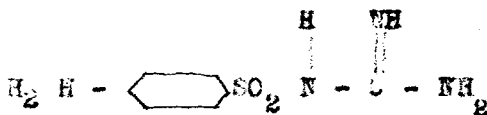
1946 175080

nico, carbamate amónico, acetate amónico, cianate amónico, tiocianate amónico, urea y similares. En condiciones adecuadas, por ejemplo, en una vasija cerrada a presión, no se excluye de la finalidad de nuestro invento el uso de gas amoniaco, amoniaco líquido e hidróxido amónico acuoso.

El invento se describirá con mayor detalle en relación con los siguientes ejemplos específicos, que sin embargo, son meramente ilustrativos del procedimiento preferido de preparar combinaciones representativas de dicha clase y no tienen por objeto limitar la finalidad del invento. Las partes son de peso salvo cuando se trata de líquidos, que se expresan en las correspondientes partes de volumen.

- ejemplo 1.-

Preparación de sulfanilil-guanidina



10 partes de acetilsulfanilil-cianamida cálcica $(\text{CH}_3\text{CONH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{N} - \text{C} \begin{matrix} \text{N} \\ | \\ \text{N} \end{matrix})_2 \text{Ca}$, se calentaron a 200° C durante 15 minutos con 7 partes de nitrato amónico. La fusión se enfrió a 95° C y se mezcló con agua. Luego la mezcla se calentó para disolver la combinación y se filtró. El filtrado frío dió N⁴-acetilsulfanilil-guanidina.

5.9 partes de N⁴-acetilsulfanilil-guanidina se añadieron gradualmente a 24 partes de ácido clorhídrico




1948 175080

3 N con vigorosa agitación y calentamiento. Cuando la temperatura ha llegado al punto de ebullición todo el sólido ha desaparecido. Continué la ebullición durante 10 minutos, y la solución caliente se vertió sobre una mezcla de hielo y agua. La solución se agitó una hora con carbón decolorante, se filtró y se neutralizó con solución de hidróxido sódico con enfriamiento. Luego la sulfanilil-guanidina precipitada se recristalizó de agua caliente.

- Ejemplo 3.-

Preparación de sulfanilil-guanidina.

10 partes de acetilsulfanilil-cianamida cálcica (CH_3 $\overset{\text{H}}{\text{C}}=\text{O}$ -  - SO_2 - $\overset{\text{H}}{\text{N}}$ -)₂ Ca, se calentaron con 8 partes de tiourea. Esta se fundió a 200-220°C durante 10 minutos. La fusión se enfrió luego a 95°C, se diluyó con agua y se calentó para disolver todo el producto. Filtrando y enfriando la solución se obtuvo acetilsulfanilil-guanidina cristalina, que se hidrolizó como se describe en el ejemplo 1 para obtener sulfanilil-guanidina.

Como se ha indicado previamente en la memoria pueden emplearse en vez de la sal cálcica otras sales de acetilsulfanilil-cianamida. Igualmente el material de partida puede ser acetilsulfanilil-cianamida o cualquiera otra acetilsulfanilil-cianamida de un ácido carboxílico orgánico. El nitrato amónico y la tiourea empleados en los ejemplos anteriores pudieron evidentemente reemplazarse por cualquiera de las combinaciones antes mencionadas que dan amoniaco al fundirlas con la acetilsulfanilil-cianamida o

175686



175686

1946

sus sales.

La N⁴-acilsulfanilil-guanidina obtenida en la reacci6n de fusi6n puede hidrolizarse per cualquier tratamiento hidrolitico conocido.

5 La descripci6n y los ejemplos anteriores no tienen mas objeto que el ilustrativo. Cualesquiera modificaciones o variaciones de los mismos que se ajusten al espiritu del invento se desea incluirlas dentro de la finalidad de las reivindicaciones.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de Am6rica, el 10 de febrero de 1942, bajo el n6mero 430.246, se acoge a los beneficios del art6culo 51 del vigente Estatute-Ley de Propiedad Industrial.

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

15 Los puntos de invenci6n propia y nueva que se presenten para que sean objeto de esta Patente de Invenci6n, en Espa6a, por VEINTE a6os, son los siguientes:

20 1. Un procedimiento de preparar sulfanilil-guanidina, caracterizado porque se calienta o funde una acilsulfanilil-cianamida o una sal de la misma con una combinaci6n que deja libre amoniaco, a temperatura por debajo del punto de descomposici6n del producto de reacci6n para dar una acilsulfanilil-guanidina.

175086



1946

175686

27. Un procedimiento según se reivindica en el punto 12, caracterizado por el hecho de que como acilsulfanilil-cianamida se emplea acetilsulfanil-cianamida.

5 28. Un procedimiento según se reivindica en los puntos 12 ó 22, caracterizado por el hecho de que se usa una sal metálica de una acilsulfanilil-cianamida, tal como acetilsulfanilil-cianamida cálcica.

10 42. Un procedimiento según se reivindica en cualquiera de los puntos 12 a 32, caracterizado por el hecho de que se emplea nitrato amónico e tiourea como combinación que deja libre amoníaco.

15 52. Un procedimiento según se reivindica en los puntos 12 a 42, caracterizado por el hecho de que el producto de reacción se hidroliza para obtener sulfanilil-guanidina.

52. Un procedimiento de preparar sulfanil guanidina.

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

Esta memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

14 NOV. 1946

Madrid,

P.- A.-

Alberto de Eizaburu

Por 1946