

181177

PATENTE DE INVENCION.

I.C.I. - CASE 6,389.



MEMORIA DESCRIPTIVA

SOBRE:

"PERFECCIONAMIENTOS EN LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
GUANIDINA".

SOLICITANTES: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,
residentes en: Imperial Chemical House,
Millbank, LONDRES, S.W.1. - Inglaterra.

Este invento se refiere a la fabricación de derivados de guanidina y, más especialmente, a la fabricación de benceno-sulfonil-guanidinas p-sustituidas de la fórmula (p) $X-C_6H_4-SO_2-NH-C(NH)-NH_2$.

5. En la que X representa un grupo amino o acilamino, por ejemplo formilamino o acetilamino.

De acuerdo con este invento, se obtienen las sulfonil-guanidinas citadas calentando la sulfonamida (sulfamida) correspondiente (p) $X-C_6H_4-SO_2-NH_2$ con un compuesto de guanidina o su hidrato.

10.

181177



xido de álcali metálico, como en el ejemplo 2.

Como es sabido, la sulfanil-guanidina tiene importancia como agente antibacteriano intestinal, y se usa también como intermediario para la fabricación de

45. otros agentes quimioterapéuticos. Los acil-derivados se hidrolizan fácilmente por métodos conocidos, pasando a sulfanilil-guanidina.

Los ejemplos siguientes aclaran el invento, pero no lo limitan. Las partes son en peso.

50. EJEMPLO 1.- En 300 partes de metanol, se disuelven 40 partes de hidrato sódico, y la solución se somete a reflujo, durante 15 minutos, con 122 partes de nitrato de guanidina. La suspensión así obtenida se enfría a 20°C. y el nitrato sódico que se separa, se extrae por filtración.
55. La solución, en estas condiciones, contiene hidrato de guanidina; se añaden 172 partes de sulfanilamida. A continuación se destila el metanol. El residuo se calienta luego a 160°C. y se mantiene a esta temperatura durante 2.3/4 horas.
60. La mezcla se enfría a 120°C. luego se añaden 600 partes de agua y se continúa el enfriamiento. Cuando la temperatura llega a 40°C., se añaden 400 partes de ácido clorhídrico (densidad 1,18) y la mezcla se agita hasta disolución completa. Luego se añade solución de hidrato sódico, hasta que la mezcla es fuertemente alcalina (pH 11).
65. Así se precipita la sulfanilil-guanidina y se disuelve cualquier sulfanil-amida inalterada. Después de enfriar a la temperatura ambiente, el precipitado se retira por filtración, se lava perfectamente con agua y finalmente
70. se seca a 70°-80°C. Así se obtiene sulfanilil-guanidina.



que, si se desea, puede purificarse por recristalización en agua. Tiene un punto de fusión de 189 a 190°C.

EJEMPLO 2.- En 250 partes de metanol se disuelven 11,5 partes de sodio, se añaden 61 partes de nitrato de guanidina, y la mezcla se somete a reflujo durante media hora. La suspensión así obtenida se enfría a 20°C, y se retira por filtración el nitrato sódico. La solución, en estas condiciones, contiene guanidina libre, de base.

A esta solución se le añaden 86 partes de sulfanil-amida, y se destila el metanol. El residuo se calienta a 160°C. durante una hora y la mezcla de reacción se trata como se ha descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3.- En 300 partes de metanol se disuelven 40 partes de sosa cáustica y la solución se somete a reflujo durante 15 minutos con 122 partes de sulfato de metil-guanidina. La suspensión así obtenida se enfría a 20°C. y el sulfato sódico que se separa, se retira por filtración. La solución, en estas condiciones, contiene hidrato de metil-guanidina. Se añaden 172 partes de sulfanil-amida, y se destila el metanol. Se añaden 50 partes de la mezcla de metil-ciclohexanoles isoméricos, que se encuentra en el comercio con el nombre de "SEXTOL" y la mezcla se calienta a 160°C. durante 2 horas, y luego se enfría ligeramente y se añaden 30 partes de agua. La solución resultante se vierte en una solución de 175 partes de ácido clorhídrico en 1.000 partes de agua, y se precipita la sulfanilil-guanidina bruta, por adición de sosa cáustica hasta que la mezcla es fuertemente alcalina (pH 11). El sólido se separa por filtración y se recristaliza dos veces en agua. Tiene un punto de fusión de 186 a 187°C.



EJEMPLO 4.- El procedimiento en este caso es exactamente igual al del Ejemplo 3, excepto que en lugar de 122 partes de sulfato de metil-guanidina, se usan 136 partes de sulfato de α : α -dimetil-guanidina. La sulfanilil-guanidina precipitada después de una recristalización en

105. agua, tiene un punto de fusión de 188 a 189°C.

No se desconoce que en la Memoria de la Solicitud de Patente Inglesa N° 571,780, se reivindica un procedimiento para la obtención de benceno-sulfonil-guanidinas para-sustituidas, que comprende el calentar a la temperatura de reacción una sal de guanidina y un compuesto de la fórmula $p\text{-R-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NH}_2$ en la que R representa un radical amino, un radical hidrolizable a un grupo amino, que incluya radicales acil-amino, o un grupo susceptible de reducirse a un amino-grupo, incluyendo un nitro-grupo, pero

110. en esta Memoria nada se reivindica de lo en aquélla reivindicado.

115.

- NOTA -

Habiendo ya descrito ampliamente la naturaleza del invento, así como la manera de llevarlo a cabo en la práctica, se hace constar que los procedimientos anteriormente descritos son susceptibles de ligeras modificaciones de detalle, sin que por ello se altere el principio fundamental del invento. También se hace constar que dicho invento se refiere a una Patente presentada en Inglaterra

120. con fecha 18 de Enero de 1943, bajo el N° 881, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que Conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia de dicho invento y por lo que se solicita Patente de

125. Invención por veinte años en España: "Perfeccionamientos

130.



en la obtención de derivados de guanidina"; caracterizándose por lo siguiente:

135. 1º - Perfeccionamientos en la obtención de derivados de guanidina, que incluyen un procedimiento para la preparación de benceno-sulfonil-guanidinas p-sustituidas de la fórmula (p) $X-C_6H_4-SO_2-NH-C(NH)-NH_2$, en la que X representa un grupo amino o acilamino, que comprende el calentar la sulfonamida (sulfamida) correspondiente,
140. (p) $X-C_6H_4-SO_2-NH_2$, con un compuesto de guanidina, según lo antes definido, o con su hidrato.
145. 2º - Perfeccionamientos en la obtención de derivados de guanidina, que incluyen una modificación del procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1, en la que en lugar de la sulfonamida (sulfamida) y del compuesto de guanidina, se emplea la sal previamente formada, que se obtiene por interacción de estos dos componentes.
150. 3º - Perfeccionamientos en la obtención de derivados de guanidina, que incluyen un procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se emplea un ligero exceso de la guanidina utilizada, con respecto a la proporción teórica.
155. 4º - Perfeccionamientos en la obtención de derivados de guanidina, que incluyen un procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente o diluyente.
160. 5º - Perfeccionamientos en la obtención de



derivados de guanidina, que incluyen un procedimiento para la preparación de benceno-sulfonil-guanidinas, tal como se ha descrito con referencia a cada uno de los Ejemplos anteriores.

165.

6º - Perfeccionamientos en la obtención de derivados de guanidina, que incluyen las benceno-sulfonil-guanidinas p-sustituidas, siempre que se preparen por el procedimiento especificado en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

170.

7º - Perfeccionamientos en la obtención de derivados de guanidina; tal y como queda substancialmente descrito en la Presente Memoria, que consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 de Diciembre de 1947.

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

Per Poder de J. GOMEZ ACEBO