

374475



PATENTE DE INVENCION

374475

Case 600-6193/V

3700/WI/SJ

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de 1-amino-3-
hidroxiguanidina.

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>c</u>	<u>k</u>

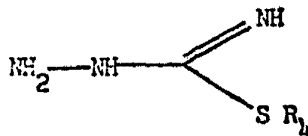
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en: Basilea,
SUIZA.

Esta invención se relaciona con 1-amino-3-
hidroxiguanidina.

374475



La invención proporciona 1-amino-3-hidroxi-guanidina y un procedimiento para su producción, un procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar una isotiosemicarbazida de fórmula IV,



IV

5 en la que R_4 significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un radical bencilo, en forma de una sal de adición de ácido con hidroxilamina, en forma de una sal de adición de ácido, en presencia de una base y un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

10 La S-metil-isotiosemicarbazida se usa preferentemente como isotiosemicarbazida de fórmula IV. Entre las sales de adición de ácido adecuadas para usarse en el procedimiento se incluyen las sales de ácido mineral fuerte, por ejemplo clorhidratos y yodhidratos, y los sulfatos de alquilo, por ejemplo sulfato de metilo. Las bases adecuadas
15 incluyen los hidróxidos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, por ejemplo hidróxido de sodio y de potasio. Con el fin de obtener buenos rendimientos se usa preferentemente aprox. un equivalente molar de la base. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de aprox. 20-60°C, preferentemente 25-35°C. Es deseable que el
20 disolvente sea acuoso, por ejemplo agua sola o agua en mezcla con un alcohol tal como etanol o isopropanol.

La 1-amino-3-hidroxiguanidina resultante puede aislarse y purificarse mediante técnicas convencionales. Las formas de base

374475

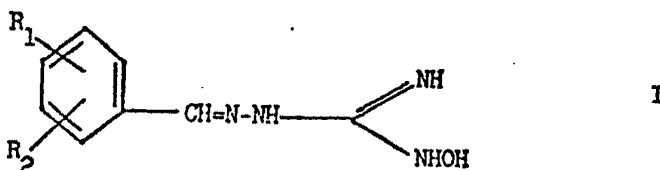


600-6193/V

libre y de sal de adición de ácido pueden obtenerse la una de la otra mediante técnicas convencionales.

Algunos de los compuestos de fórmula IV son compuestos conocidos y pueden prepararse mediante métodos revelados en la literatura. Los que no hayan sido descritos específicamente pueden prepararse mediante métodos análogos de materiales conocidos.

La 1-amino-3-hidroxi guanidina es útil como un intermediario, por ejemplo para la producción de compuestos de fórmula I,



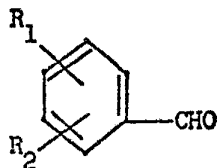
en la que cada una de R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, con la condición de que el anillo de benceno sea por lo menos monosustituido.

Los compuestos de fórmula I están indicados para el uso como farmacéuticos, particularmente como hipotensivos y pueden prepararse haciendo reaccionar un benzaldehído sustituido de fórmula II,

120

600-6193/V

374475



II

en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, con 1-amino-5-hidroxiguanidina en presencia de un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.



374475

EJEMPLO 1:

5 cc de una solución de hidróxido sódico 2 normal se añaden a una suspensión agitada de 2,33 g de yodhidrato de S-metil-isotiosemicarbazida y 0,70 g de clorhidrato de hidroxilamina en 6 cc de agua, y se agita durante 48 horas. La solución se evapora en un vacío para proporcionar 1-amino-3-hidroxiguanidina.

EJEMPLO 2:

Una mezcla de 9,1 g de tiosemicarbazida, 18,6 g de p-toluenosulfonato de metilo y 100 cc de metanol se calienta al reflujo durante 18 horas. La solución se concentra en un vacío y se añaden 100 cc de éter. Los cristales resultantes se recogen mediante filtración para proporcionar 25,1 g de tosilato de S-metil-isotiosemicarbazida con un P.F. de 144-146°C.

Una mezcla de 31,5 g de hidróxido bórico y 16,4 g de sulfato de hidroxilamina en 400 cc de agua se agita en un baño de hielo durante 1 hora. La mezcla se filtra para separar sulfato bórico. 27,7 g de tosilato de S-metil-isotiosemicarbazida se añaden al filtrado y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de la reacción se evapora en un vacío a una temperatura de 40°C. Se disuelve el residuo en 200 cc de etanol caliente y luego se le enfría. Una cantidad pequeña



374475

de material insoluble se separa mediante filtración. El filtrado se concentra en un vacío hasta que el volumen sea de 50 cc y se añaden 100 cc de éter para proporcionar 11,5 g de l-amino-3-hidroxi guanidina en forma de una sal de tosilato. P.F. 135-137°C (encogimiento), 150-155°C. (descomp.).

5.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica,

10.

debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a solicitudes de patentes presentadas en Norteamérica, con las

15.

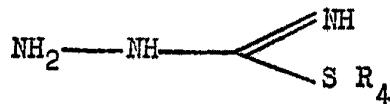
fechas y números siguientes: 22 de enero de 1968, número 399.309, - 10 de julio de 1968, nº 743.613, y 16 de septiembre de 1968, nº 762.356, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia

20.

del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para la obtención de l-amino-3-hidroxi guanidina; caracterizándose por lo siguiente:

25.

1.- Procedimiento para la obtención de l-amino-3-hidroxi guanidina, caracterizado porque se hace reaccionar una isotiosemicarbazida de fórmula IV,



IV

- 7 -
374475 1201



- en la que R_4 significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ó un radical bencilo, preferentemente metilo, preferentemente en forma de una sal de adición de ácido con hidroxilamina, en forma de una sal de adición de ácido, en presencia de una base, preferentemente un hidróxido de metal alcalino ó un hidróxido de metal alcalino-térreo, y un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y preferentemente acuoso, preferentemente a una temperatura de reacción de aproximadamente 20-60°C.
- 5.
- 10.

2.- Procedimiento para la obtención de 1-amino-3-hidroxiguanidina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

12 DIC. 1939
SANDOZ, A.G.

GOMEZ ACEBO Y MODRY
Firmado: E. Hernández Ruiz