



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 07.I.1965 (P 106 888)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 8.III.1968

Kl. 12 o, 17/04

MKP C 07 c 143/84

UKD

Współtwórcy wynalazku: inż. Zygmunt Jarczyk, mgr Stanisław Rychter,
mgr inż. Andrzej Rudnicki, mgr Stanisław
Ziemiański, Józef Żyrek, Jerzy Ringwelski

Właściciel patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne, Starogard
Gdański (Polska)

Sposób wytwarzania p-aminobenzenosulfonyloguanidyny

1
Znany jest szereg sposobów wytwarzania p-aminobenzeno sulfonyloguanidyny (sulfaguani-
dyny) przy zastosowaniu soli acylosulfanilocyja-
namidu względnie sulfanililocyjanamidu jako su-
rowca wyjściowego. W pierwszym przypadku
substrat reakcji stapia się z różnymi solami amonowymi i ewentualnie topnikami, przy czym
otrzymuje się acetylosulfaguaniidynę w postaci
zastygłej masy, którą poddaje się rozdrobnieniu
i deacetylacji. Proces ten jednak jest połączony
ze znacznymi stratami. W drugim przypadku przy
stosowaniu sulfanililocyjanamidu występują trud-
ności w wydzielaniu tego dość nietrwałego pro-
duktu oraz użycia w procesie rozpuszczalników
organicznych.

Według opisu patentowego nr 42083, sulfagua-
nidynę otrzymuje się w wyniku sprzęgania p-ace-
tyloaminobenzenosulfochloru z 10—20% nadmia-
rem kwaśnego cyjanamidu wapnia, w tempera-
turze 14—20°C, w środowisku wodnym. W czasie
sprzęgania dodaje się roztworu wodorotlenku so-
du. Produkt kondensacji zmydla się z kolei rozt-
worem wodorotlenku sodowego i po zobojętnieniu
mieszaniny reakcyjnej wydziela się przez zakwa-
szenie p-aminobenzeno sulfonocyjanamid, który
poddaje się następnie działaniu amoniaku w śro-
dowisku metanolu wobec chloru amonu lub
chloru wapnia w temperaturze 125—135°C.

Stwierdzono, że w odróżnieniu od metody opi-
sanej w opisie patentowym nr 42083 można

2
otrzymać sulfaguaniidynę w jednej operacji, bez
wydzielania produktów pośrednich, bez użycia
rozpuszczalników organicznych i z wysoką wydaj-
nością, o ile p-acetyloaminobenzenosulfochlor
5 podda się sprzęganiu z kwaśnym cyjanamidem
wapnia w dużym nadmiarze i po ewentualnym
dodatku amoniaku lub soli amonowych otrzymaną
mieszaninę reakcyjną ogrzeje się pod zwiększo-
nym ciśnieniem.

10 Jako sole amonowe korzystnie stosuje się wę-
glań amonu, kwaśny węgiel amonu i siarczan
amonu.

15 Według wynalazku p-acetyloaminobenzenosul-
fochlor spręga się z 100—140% nadmiarem cy-
janamidu wapnia w stosunku do p-acetyloamino-
benzenosulfochloru, a następnie mieszaninę re-
akcyjną ogrzewa w temperaturze w granicach
175—185°C przy ciśnieniu 9—11 atm. w ciągu
6 godzin. W tych warunkach zachodzą procesy,
w wyniku których otrzymuje się od razu wolną
sulfaguaniidynę z dobrą wydajnością przy jedno-
czesnym wydzieleniu się węglanu wapnia. W ta-
kim środowisku reakcji mimo wysokiej tempera-
20 tury nawet przy przedłużeniu czasu reakcji roz-
kład produktu nie zachodzi w sposób widoczny.
Otrzymany krystaliczny produkt techniczny za-
wierający węgiel wapnia oczyszcza się przez kry-
stalizację z wody w sposób znany uzyskując sul-
faguaniidynę farmakopealną.

30 Proces sprzęgania można prowadzić stosując

zamiast cyjanamidu wapnia produkt hydrolizy azotniaku wodą w środowisku kwaśnym. Produkt ten zawiera cyjanamid wapnia w postaci zawiesiny z innymi produktami reakcji.

Sposób według wynalazku niezmiernie upraszcza technologię i aparaturę, stwarzając możliwość prowadzenia procesu w sposób ciągły.

Przykład I. 116 części wagowych technicznego p-acetyloaminobenzenosulfochloru spręga się w temperaturze 20—27°C z 75 częściami wagowymi kwaśnego cyjanamidu wapnia w postaci roztworu wodnego otrzymanego w wyniku hydrolizy azotniaku w ciągu około 1,5 godzin. Tak przygotowany roztwór ogrzewa się w autoklawie pod ciśnieniem 9—11 atm. w temperaturze 175—185°C w ciągu 6 godzin. Wykryształizowany po oziębieniu do temperatury około 20°C produkt zawierający węglan wapnia poddaje się krystalizacji z wody w stosunku 1:15 w sposób znany. Uzyskuje się około 65 części wagowych sulfaguanidyny farmakopealnej o temperaturze topnienia 190—192°C.

Przykład II. 116 części wagowych technicznego p-acetyloaminobenzenosulfochloru spręga się jak w przykładzie I z 72 częściami wagowymi kwaśnego cyjanamidu wapnia. Do tak przygotowanego roztworu dodaje się 90 części wagowych wody amoniakalnej 25% i ogrzewa w autoklawie pod ciśnieniem około 11 atm. w temperaturze około 180°C w ciągu 6 godzin. Wykryształizowany po oziębieniu produkt oczyszcza się jak w przykładzie I. Otrzymuje się około 75 części wagowych sulfaguanidyny farmakopealnej o temperaturze topnienia 190—192°C.

Przykład III. 116 części wagowych p-acetyloaminobenzenosulfochloru spręga się jak w przykładzie I z 70 częściami wagowymi kwaśnego cyjanamidu wapnia. Do tak przygotowanego roztworu dodaje się 75 części wagowych kwaśnego węglanu amonu i ogrzewa w autoklawie pod ciśnieniem 20 atm. w temperaturze 180—185°C w ciągu 6 godzin. Wykryształizowany po oziębieniu produkt zawierający węglan wapnia poddaje się krystalizacji z wody jak w przykładzie I. Uzyskuje się około 72 części wagowych farmakopealnej sulfaguanidyny o temperaturze topnienia 191—193°C.

Przykład IV. 116 części wagowych technicznego p-acetyloaminobenzenosulfochloru spręga się z 41 częściami wagowymi kwaśnego cyjanamidu wapnia w roztworze wodnym, utrzymując środowisko alkaliczne za pomocą ługu sodowego. Do

masy reakcyjnej dodaje się 181 części wagowych siarczanu amonu i ogrzewa w autoklawie ciśnieniowym pod ciśnieniem 10 atm w temperaturze 180°C w ciągu 6 godzin. Wykryształizowany po oziębieniu produkt zawierający pewne ilości siarczanu wapnia poddaje się krystalizacji z wody w stosunku 1:18 w przeliczeniu na sulfaguanidynę czystą. Uzyskuje się około 60 części wagowych sulfaguanidyny farmakopealnej o temperaturze topnienia 189—191°C.

Przykład V. 400 części wagowych technicznego azotniaku hydrolizuje się 1200 częściami wagowymi wody, dodaje się 233 części wagowe p-acetyloaminobenzenosulfochloru i spręga w temperaturze 20—27°C w ciągu około 2 godzin. Następnie masę reakcyjną ogrzewa się w autoklawie ciśnieniowym pod ciśnieniem około 10 atm w temperaturze 175—180°C w ciągu około 5—6 godzin. Do zawartości autoklawu dodaje się 1500 części wagowych wody i odsąca się osad w temperaturze 100°C. Z przesączu po oziębieniu wykryształizowuje czysta sulfaguanidyna. Osad na sączku ekstrahuje się ponownie gorącą wodą i odsąca. Z przesączu po oziębieniu wypada jeszcze około 10 części wagowych produktu. Łącznie uzyskuje się około 110 części wagowych sulfaguanidyny farmakopealnej o temperaturze topnienia 190—191°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania p-aminobenzenosulfonyloguanidyny z p-acetyloaminobenzenosulfochloru i kwaśnego cyjanamidu wapnia, **znamienny tym**, że p-acetyloaminobenzenosulfochloru spręga się z 100—140% nadmiarem kwaśnego cyjanamidu wapnia, a następnie po ewentualnym dodatku amoniaku lub soli amonowych otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 175—185°C pod ciśnieniem 9—11 atm, w ciągu 6 godzin, po czym otrzymany produkt oczyszcza się w znany sposób przez krystalizację.
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako sole amonowe stosuje się węglan amonu, kwaśny węglan amonu i siarczan amonu.
3. Sposób według zastrz. 1—2 **znamienny tym**, że p-acetyloaminobenzenosulfochloru spręga się z kwaśnym cyjanamidem wapnia zawartym w zawieszynie otrzymanej w wyniku hydrolizy azotniaku.