

317610



1955

PATENTE DE INTRODUCCION  
por 10 años

a favor de FABBRICA ITALIANA SINTETICI, S.p.A., sociedad Italiana, residente en Vicenza (Italia) y domiciliada en la P. le Giusti, nº 8, - - - - - por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA DIACEPINA".-----

MEMORIA DESCRIPTIVA

Es conocida la importancia de la clase de productos que comprenden la diacepina pudiendo ser y siendo utilizados dichos productos especialmente por lo que se refiere a su acción sedante.

5. Entre éstos es muy notable y largamente empleada con tal finalidad la 7-cloro-2-metilamina-5-fenil-3H-1, 4benzodicepina-4-óxido, cuya síntesis se obtenía hasta ahora a través de una serie de numerosas operaciones partiendo de la (alfa)-ossima de 2-amino-5-cloro benzofenona.
10. Investigaciones y estudios experimentales han permitido establecer que haciendo reaccionar 2-amino-5-cloro-benzofenona-(alfa)-ossima, con el cloruro de sarcosina en ambiente de ácido acético glacial se obtiene por tanto por un procedimiento cuya esencial forma el objeto de la presente invención, la misma 7-cloro-2-metilamina-5-fenil-3H-1, 4-benzodicepina-4-óxido.
- 15.

Es de advertir que el cloruro de sarcosina no es conocido hasta ahora en la literatura del ramo. Las investigaciones experimentales han conducido de todas



20. maneras a su obtención por precipitación de la solución acuosa saturada a 85° de sarcosina anhidrificada por tratamiento de alcohol absoluto. De ésta manera la sarcosina resulta como un precipitado de finura impalpable por total tratamiento a la estufa a temperatura
25. de 100°. La sarcosina, de ésta manera obtenida, es sometida a cloruración en cloruro de acetilo, que constituye su disolvente, mediante adición de pentacloruro de fósforo. El resultado constituido por cloruro clorhidratado, sin ulterior procedimiento de purificación, se
30. emplea inmediatamente para la reacción con la benzofenonossima.

- Identica reacción con rendimiento superior al del tratamiento indicado es obtenida aún mas simplemente utilizando en lugar del cloruro clorhidratado de sarcosina, el cloruro de benzoilo de sarcosina, todavía no explicado en la literatura del ramo, según el particular tratamiento de alcalinización de la solución acuosa del producto de reacción entre el cloruro del benzoil sarcosina con el 5-cloro-2-amina-banzofenona-ossima
35. del cual se obtiene el 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4 benzoiacepina-4-óxido.
- 40.

- 1° - Obtención del cloruro clorhidrato de sarcosina. 100 gramos de sarcosina en cristales son disueltos en 60 ml. de H<sub>2</sub>O a 85°C. La solución caliente obtenida es vertida, al mismo tiempo que se agita, en 100ml., de alcohol absoluto y se enfria al conjunto hasta 0°C. El precipitado obtenido es desecado en estufa a 100° y resulta perfectamente anhidro.
45. A 87 grs. de tal sarcosina así deshidratada, en condiciones de ausencia total de humedad, se adicionan
50. 210 ml. de cloruro de acetilo, manteniendo la tempe-



55. ratura a 0° C. y la agitación. Se unen a la suspensión obtenida 300grms. de pentacloruro de fósforo en dos porciones de 150 grms cada una, manteniendo la temperatura entre 0° C. y 5° C., hasta que la temperatura no tienda ya mas a aumentar. Interrumpido el enfriamiento, se deja que la temperatura aumente exptaneamente hasta la temperatura ambiente. Se mantiene en agitación cerca de una hora y se adicionan ulteriormente 20 grms. de pentacloruro de fósforo. La solución obtenida resulta del todo homogenea. Mantenido la misma en agitación durante 18 horas consecutivas a temperatura ambiente se filtra, manteniendo la condicion de anhidricidad, se forma el precipitado y se lo lava sobre filtro con benzol anhidro, hasta que éste llegue a estado neutro.
- 60.

Se obtienen 90 grms. de cloruro deshidratado seco de sarcosina, el cual se emplea sin ulterior purificación.

70. 2° - Obtención de diacepina: 7-cloro-2-metilamina-5-fenil-3H-1,4-benzodiacetina-4-óxido.

75. 10 grms de benzofenona-(alfa)-ossima, cristalizado y seco (p.f. 164°C.-167°C.) se suspenden en 60 ml. de acido acetico glacial bajo agitacion y con exclusion de humedad, se lleva a la temperatura a 60°C. y se introducen en la suspensión de sarcosina cloruro clorhidrada. Se pone todo en solución y se produce desprendimiento de CLH. Se mantiene a la temperatura de 60°C. durante 2 horas y despues se deja a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte en agua e hielo, se filtra el precipitado formado que es el material de donde se parte y que puede ser separado. El producto filtrado se lleva a pH 7. Se forma un precipitado que se extrae con cloroformo. El extracto cloroformizado y desecado se evapora en el vacio.
- 80.



El residuo tratado con alcohol dá un producto de punto  
85. de fusión 222<sup>o</sup>- a 227<sup>o</sup>C. Trov.Cl.11'5; Calc.11'9; Trov.  
N 13'85; Clac.14.

3<sup>o</sup> - Obtención del cloruro de benzoil sarcosina  
A 32 g. de N-benzoil sarcosina (punto de fusión 100<sup>o</sup>-  
105<sup>o</sup> obtenida según cocker y Lapworth, J.Chem,Soc p931,  
90. p.1894, disueltas en 200 ml. de benceno anhidro se unen  
en condiciones de anhidricidad y bajo agitación 50 ml.  
de cloruro de tianilo, manteniendo la temperatura por de-  
bajo de los 10<sup>o</sup>C. Terminada la mezcla se mantiene duran-  
te una hora a temperatura ambiente. El precipitado pulve-  
95. rulento que se ha formado se filtra con exclusión de la  
humedad, se lava con benzol anhidro hasta que el benzol  
de lavado es neutro y se usa seguidamente. Análisis: Trov.  
Cl.16'9 Calc.16'58.

4<sup>o</sup> - Obtención del: 7-cloro-2-acetilamino-5-fe-  
100. nil-3H-1,4-benzodiazepina-4-óxido.

A 17 grms. de bencenofenona-(alfa)-ossima, en  
suspensión en 70 ml. de ácido acético glacial calenta-  
do a 60<sup>o</sup>C. bajo agitación y con exclusión de la humedad  
se adicionan 15 grms de N-benzoil sarcosina cloruro .Se  
105. tiene durante dos horas a 60<sup>o</sup>C y se obtiene una solu-  
ción homogénea. Se deja a temperatura ambiente durante  
cerca de un día. Se vierte en 250 ml. de agua e hielo,  
se filtra para separar la benzofenona ossima inalterada  
y el filtrado obtenido se alcaliniza ligeramente con  
110. NaOH. Se forma un precipitado cristalino que recrista-  
lizado con alcohol tiene un punto de fusión 225<sup>o</sup>-230<sup>o</sup>  
que no altera al ser mezclado con el 7-cloro-2-metila-  
mino-5-fenil-3H-1,4 benzodiazepina-4-óxido del tipo  
standart.



1965

115. NOTA:

Esta Patente se caracteriza por:

120. 1ª - Procedimiento de preparación de diacepina, que es el 7-cloro 2-metilamina-5-fenil-3H-1, 4 benzodiazepina -4- óxido caracterizado por el hecho que se somete a reacción en ambiente de ácido acético glacial el 2-amino-5-cloro-benzofenol (alfa)-osima.

125. 2ª - Procedimiento de preparación de la diacepina, según reivindicación primera caracterizado por el hecho de que el citado cloruro cloridrato de sarcosima es obtenido mediante precipitación de la sarcosima, deshidratada tratando con alcohol absoluto su solución acuosa saturada y sometiendo a cloruración dicho precipitado, convertido en soluble en cloruro de acetilo mediante el empleo de pentacloruro de fósforo; el derivado cloruro clorohídrico es puesto directamente en reacción con benzofenonossima.

130.

135. 3ª - Procedimiento de preparación de la diacepina, según reivindicación primera, caracterizado por el hecho de que para su desarrollo, se emplea el cloruro de N-benzoilo sarcosina obtenido a temperaturas inferiores a 10°C., con cloruro de tionilo; lavando el precipitado que se ha formado con exclusión de la humedad mediante benzol que se ha formado con exclusión de la humedad mediante benzol anhidro, hasta que el benzol de lavado resulte neutro.

140.

145. 4ª - Procedimiento de preparación de la diacepina, según reivindicación primera, caracterizado por el hecho de que en el caso de obtenerse la diacepina mediante empleo de 2-amino -5- cloro-benzofenol (alfa) -ossima en ácido acético glacial a 60°C y después de haber



150. adicionado a la suspension el cloruro de N-benzoil sarcosina y habiendola mantenido durante algun tiempo siempre a 60°C., se la vierte en agua e hielo para separar, por filtración, la benzofenona oxima inalterada. El filtrado que se alcaliniza ligeramente con Na OH, dá lugar a la formación de un precipitado cristalino el cual recristalizado con alcohol dá como resultado final 7, cloro -2-metil-amino-5-fenil-3H-1,4 benzodiazepina -4- óxido de tipo Strandart.

5ª - "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA DIAZEPINA"

155. Todo tal y como queda descrito y reivindicado.

Consta la presente memoria de seis hojas foliadas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid a 20 de septiembre de 1965.

P.A.

Javier Fina Cull

P. P.

