

343257



343257

PATENTE DE INTRODUCCIÓN

A favor de: D. SEBASTIAN BAGÓ BASAGAÑAS, de nacionalidad española, residente en Barcelona, Via Augusta 173, por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE SALES DE CLORDIAZEPOXIDO POCO SOLUBLES EN AGUA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta patente cubre la obtención de sales de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina-4-óxido, muy poco solubles en agua. La base orgánica, el 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1-,4-benzodiazepina-4-óxido, es más conocido en terapéutica con distintos nombres sinónimos: metaminodiazepóxido, clordiazepóxido, benzodiazepina, etc.-

5. El clordiazepóxido es generalmente usado como clorhidrato. Esta es una sal soluble en agua, que en los últimos años se está usando intensivamente en terapéutica humana, como medicamento de acción tranquilizante. Sin embargo, el uso

10.



de este clorhidrato de clordiazepóxido en la preparación de especialidades medicinales, bajo la forma de comprimidos, tiene algunos inconvenientes como son su poca estabilidad frente a la luz, humedad, etc.- Además el uso del clorhi-

5. drato de clordiazepóxido en terapéutica humana, por ser una sal muy soluble en agua, produce una rápida absorción cuando el medicamento se administra al organismo. Dado que en la medicina actual se tiende al uso de agentes terapéuticos de absorción gradual, es de interés la preparación de agentes terapéuticos poco solubles en agua que, por ello, sean de lenta absorción para conseguir así un efecto terapéutico prolongado.-
- 10.

Además, el uso de estas sales poco solubles en agua, aporta mayor estabilidad a los preparados farmacéuticos.-

15. Los compuestos prácticamente insolubles en agua, objeto de la presente patente, son sales de clordiazepóxido - con ácidos disulfónicos derivados de hidrocarburos y más especialmente de naftalenos alquil sustituidos, por ejemplo, ácido 2,6-diterbutilnaftalen-1,5-disulfónico.-

20. Según la presente patente, para la manufactura de las mencionadas sales de clordiazepóxido, una sal soluble de clordiazepóxido, por ejemplo su clorhidrato y una sal soluble, - por ejemplo, una sal sódica del ácido disulfónico, se hacen reaccionar juntos en solución acuosa y el precipitado de la sal poco soluble en agua, se separa de la mezcla.-
- 25.

Para la manufactura de las mencionadas sales de clordiazepóxido puede también hacerse reaccionar una solución - alcohólica de la base libre del clordiazepóxido con una so-

343257



lución alcohólica del ácido aril disulfónico libre, separando luego de la mezcla la nueva sal obtenida, poco soluble en alcohol.-

Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

5. Preparación de 2,6-diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato de clordiazepóxido (Primer proceso):
2,017 g (0,006 mol) de clordiazepóxido clorhidrato se disuelven en 15 ml de agua destilada, y se filtra. Aparte, se disuelven 1,34 g (0,003 mol) de 2,6-diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato de sodio en 10 ml de agua destilada, se acidifica con ácido clorhídrico diluido hasta pH 5,0 - 5,2 y se filtra. Agregando esta solución sobre la anterior, se obtiene un precipitado. Se deja en reposo en heladera durante 24 horas. Se filtra el precipitado blanco así obtenido, sobre placa de vidrio poroso. Se lava dos veces con agua destilada, se seca a vacío a baja temperatura, 40-45°C. Se obtienen 2,55 g (85% de rendimiento) de 2,6-diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato de clordiazepóxido, como polvo cristalino blanco. Esta sal, muy poco soluble en agua, se recristaliza de alcohol etílico.-
- 10.
- 15.
20. Preparación de 2,6-diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato de clordiazepóxido (Segundo proceso):
2,202 g (0,0055 mol) de ácido diterbutilnaftalen disulfónico, se disuelven en 10 ml de alcohol etílico, calentado a 35-40°C; filtrar. Aparte se disuelve 2,998 g (0,010 mol) de clordiazepóxido base en 40 ml de alcohol etílico, calentando a 50-60°C; filtrar. Agregando esta solución sobre la anterior, se obtiene un precipitado. Se deja en reposo en heladera durante 24 horas. Se filtra el precipitado blanco así obtenido,
- 25.



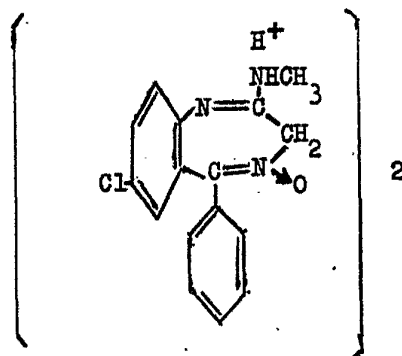
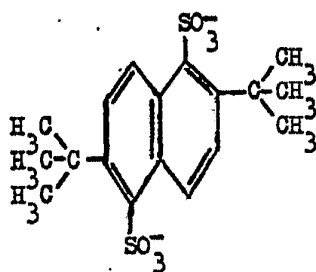
sobre placa de vidrio poroso, se lava 2 veces con alcohol etílico y se seca en estufa a 55-60°C. Durante todas las operaciones, debe evitarse la acción directa de la luz.- Se obtienen - 4,89 g (98 % de rendimiento) de 2,6-diterbutilnaftalen-1,5 disulfonato de clordiazepóxido, como polvo cristalino blanco.

Fórmula molecular: C H O N S Cl
50 52 8 6 2 2

Peso molecular: 999,5

Fórmula desarrollada:

10.



15.

Punto de fusión: 240-243°C (descomposición).-

Solubilidad: a 20°C se disuelven 1 gramo por litro de agua es decir que el orden de solubilidad en agua es de 0,1 %.-

Ligeramente soluble en alcohol etílico.-

Análisis:

20.

Nitrógeno calculado para C H O N S Cl	50 52 8 6 2 2 ...	8,41 %
Nitrógeno hallado (Dumas)		8,37 %
Azufre calculado para C H O N S Cl	50 52 8 6 2 2	6,41 %
Azufre hallado		6,32 %



N O T A

343257

Se reivindica como objeto de la presente patente de --
introducción:

5. 1.- Procedimiento de obtención de sales de clordiaze-
póxido poco solubles en agua, en especial sales de clordiaze-
póxido con ácidos alquil-naftalen-disulfónicos, y más concre-
tamente el 2,6-diterbutilnaftalen-1,5-disulfonato de clordia-
zepóxido, que consiste esencialmente en hacer reaccionar jun-
tos en solución acuosa una sal de clordiazepóxido soluble en
10. agua y una sal del apropiado ácido disulfónico soluble en agua,
separándose de la mezcla el precipitado de la sal muy poco so-
luble.

15. 2.- Procedimiento de obtención de sales de clordiaze-
póxido poco solubles en agua, según la reivindicación anterior,
que se caracteriza por el hecho de que la base libre de clor-
diazepóxido soluble en alcohol y el ácido disulfónico libre
soluble en alcohol, se hacen reaccionar juntos en solución -
alcohólica y el precipitado de la sal muy poco soluble se se-
para de la mezcla.

20. 3.- Procedimiento de obtención de sales de clordiaze-
póxido poco solubles en agua.



Consta la presente memoria descriptiva de seis hojas
foliadas, numeradas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Julio de 1967.

SEBASTIÁN BAGO BASAGAÑAS

p. a.