

363078



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

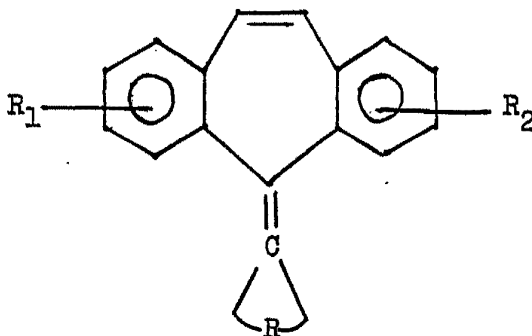
por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE 5H-DIBENZO [A,D] CICLOHEP-
TENNO-5-SUBSTITUIDO", a favor de la razón social española
(ANTONIO GALLARDO, S.A.) domiciliada en BARCELONA, calle
Cardoner, núm. 68 - 74 .

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona con los derivados
del 5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5-substituido, útiles en
medicina por la actividad de antihistamina y antiserotonina
que desarrollan, correspondiendo a estructuras de la fórmu-
la general a continuación esquematizada:

5.

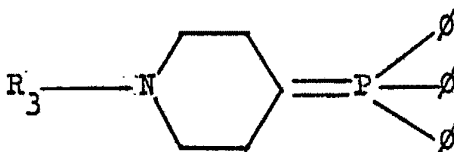




donde R representa un resto alifático, alicíclico o heterocíclico, en el que se halla integrado el carbono que soporta el enlace etilénico, siendo R_1 y R_2 hidrógenos o sustituyentes tales como los grupos nitro, halógeno o alcohoxi.

5. La presente memoria, describe un procedimiento de obtención de compuestos con la anterior fórmula general y especialmente el-4 (5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5-ilden)-1-metil piperidina, en cuyo proceso se utilizan materias que pueden ser adquiridas en los mercados, tales como
10. 1-alkuil-4-piperidinoles, 1-alkuil-4-halógeno-piperidinas, trifenilfosfina y disolventes apropiados, usuales en la industria química.

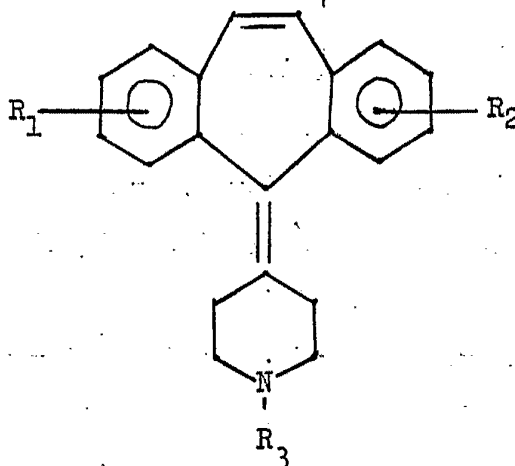
15. Consiste esencialmente el procedimiento, en hacer reaccionar la trifenilfosfina con una 1-alkuil-4-halogenopiperidina y mediante un tratamiento posterior con bases, se origina la transformación que da lugar al correspondiente ileno de fósforo, con la siguiente fórmula general:



20. en la que R_3 representa alquilos inferiores y \emptyset anillos aromáticos. A continuación el compuesto con la fórmula anterior se combina con una 5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5-



-ona, para formar una 4 (5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5-iliden)-1-alkuilpiperidina, con la siguiente estructura:



5. en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente y que para el compuesto especificado preferentemente en la presente invención, R_1 , R_2 son hidrógenos y R_3 es un grupo metilo.

10. Para el objeto de la invención, son útiles, la 1-metil-4-cloropiperidina que puede ser preparada por el método de S.M. McElevain y K. Rosig, J. Am. Chem. Soc. 70, 1820 (1948) o bien el bromo derivado según las técnicas conocidas a partir del 1-metil-4-piperidinol. El dibenzosibere-
15. no y algunos de sus derivados sustituidos en los anillos aromáticos, se logran obtener siguiendo los métodos de W. Treibs y H.J. Klimkhammer, Ber. 84, 671-9 (1951) y A.C. Cope (coIa-



boradores) J. Am. Chem. Soc. 73, 1673-8 (1951).

- Aunque en la formación del iluro de fósforo, halogenuro de trifenil-4(1-metilpiperidil)fosfonio, pueden ser utilizados diversos disolventes, ya sean el cloroformo, benceno, tolueno etc., es preferible la dimetilformamida, presentando entre otras ventajas el que no sea necesario el aislamiento del iluro y proceder a su transformación en ileno en el mismo medio, mejorando el rendimiento global. Son adecuados para la descomposición de las sales de fosfonio, en compuestos de la fórmula general anteriormente expresada para los ilenos, el uso de bases inorgánicas como el hidróxido sódico y alcoholes de sodio en alcoholes, controlando la reacción por el halogenuro alcalino originado, normalmente insoluble en solventes orgánicos. Después de ajustar el pH, debido al ligero exceso de base, se elimina la fracción de disolvente volátil, mediante destilación y agotando a presión reducida; seguidamente es adicionado un dibenzosuberono y se calienta a 100-150° hasta completar la reacción.
5. Aunque en la formación del iluro de fósforo, halogenuro de trifenil-4(1-metilpiperidil)fosfonio, pueden ser utilizados diversos disolventes, ya sean el cloroformo, benceno, tolueno etc., es preferible la dimetilformamida, presentando entre otras ventajas el que no sea necesario el aislamiento del iluro y proceder a su transformación en ileno en el mismo medio, mejorando el rendimiento global. Son adecuados para la descomposición de las sales de fosfonio, en compuestos de la fórmula general anteriormente expresada para los ilenos, el uso de bases inorgánicas como el hidróxido sódico y alcoholes de sodio en alcoholes, controlando la reacción por el halogenuro alcalino originado, normalmente insoluble en solventes orgánicos. Después de ajustar el pH, debido al ligero exceso de base, se elimina la fracción de disolvente volátil, mediante destilación y agotando a presión reducida; seguidamente es adicionado un dibenzosuberono y se calienta a 100-150° hasta completar la reacción.
10. Aunque en la formación del iluro de fósforo, halogenuro de trifenil-4(1-metilpiperidil)fosfonio, pueden ser utilizados diversos disolventes, ya sean el cloroformo, benceno, tolueno etc., es preferible la dimetilformamida, presentando entre otras ventajas el que no sea necesario el aislamiento del iluro y proceder a su transformación en ileno en el mismo medio, mejorando el rendimiento global. Son adecuados para la descomposición de las sales de fosfonio, en compuestos de la fórmula general anteriormente expresada para los ilenos, el uso de bases inorgánicas como el hidróxido sódico y alcoholes de sodio en alcoholes, controlando la reacción por el halogenuro alcalino originado, normalmente insoluble en solventes orgánicos. Después de ajustar el pH, debido al ligero exceso de base, se elimina la fracción de disolvente volátil, mediante destilación y agotando a presión reducida; seguidamente es adicionado un dibenzosuberono y se calienta a 100-150° hasta completar la reacción.
15. Aunque en la formación del iluro de fósforo, halogenuro de trifenil-4(1-metilpiperidil)fosfonio, pueden ser utilizados diversos disolventes, ya sean el cloroformo, benceno, tolueno etc., es preferible la dimetilformamida, presentando entre otras ventajas el que no sea necesario el aislamiento del iluro y proceder a su transformación en ileno en el mismo medio, mejorando el rendimiento global. Son adecuados para la descomposición de las sales de fosfonio, en compuestos de la fórmula general anteriormente expresada para los ilenos, el uso de bases inorgánicas como el hidróxido sódico y alcoholes de sodio en alcoholes, controlando la reacción por el halogenuro alcalino originado, normalmente insoluble en solventes orgánicos. Después de ajustar el pH, debido al ligero exceso de base, se elimina la fracción de disolvente volátil, mediante destilación y agotando a presión reducida; seguidamente es adicionado un dibenzosuberono y se calienta a 100-150° hasta completar la reacción.
20. Con el fin de aislar una sal inorgánica del compuesto deseado, por ejemplo, el hidrocloreto; a la mezcla resultante y que contiene la sustancia en forma de base, se vierte una solución de cloruro de hidrógeno en dimetilformamida o en dioxano, diluyendo luego en suficiente benceno o tolueno, lográndose así la precipitación de un producto puro, que después de lavado con más benceno u otro disolven-
25. Con el fin de aislar una sal inorgánica del compuesto deseado, por ejemplo, el hidrocloreto; a la mezcla resultante y que contiene la sustancia en forma de base, se vierte una solución de cloruro de hidrógeno en dimetilformamida o en dioxano, diluyendo luego en suficiente benceno o tolueno, lográndose así la precipitación de un producto puro, que después de lavado con más benceno u otro disolven-



te apropiado, es reparado del resto de materias, mediante las técnicas usuales.

- El óxido de trifenilfosfina producido puede ser recuperado si se desea y nuevamente transformado en trifenilfosfina por los procedimientos conocidos y descritos en la literatura, es evidente que su aprovechamiento para ser reciclado en el proceso supone una ventaja económica del procedimiento descrito, el cual, además se caracteriza por obtener el compuesto seleccionado, en una única y sencilla fase operatoria, no precisando de tratamientos posteriores y permitiendo una tecnología simple para el procesamiento.
- 5.
- 10.

EJEMPLO I

- Se calienta a 145-155° durante 3 horas una solución de 17,70 g. de 4-bromo-1-metilpiperidina y 15 g. de trifenilfosfina en 60 ml. de dimetilformamida, en atmósfera inerte.
- 15.
- A continuación se enfría a temperatura ambiente y se añaden 40 ml. de metanol, donde previamente se ha preparado metóxido de sodio (2,5 g. de sodio), completando la reacción, destilando seguidamente el metanol. El precipitado que aparece de bromuro sódico, se elimina por filtración, ajustando previamente el pH = 7,5 con ácido acético. A los líquidos
- 20.
- resultantes se le adicionan 20,62 g. de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno-5-ona, lográndose una solución completa por calentamiento de la masa. Después de 2 a 3 h a 150°, se enfría



5. y añaden 20 ml. de solución de cloruro de hidrógeno al 20% en dioxano, diluyendo luego en suficiente benceno. Se enfria y filtra, aislándose despues de lavar y secar, 33,70 g de hidrocioruro de 4 (5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-iliden)-1-metilpiperidina, F = 252-4² y rendimiento del 78,4 % del teórico.

EJEMPLO II

10. Por sustitución de 4-bromo-1-metilpiperidina; por la cantidad equimolecular de 4-bromo-1-propilpiperidina, siguiendo sustancialmente el método descrito en el Ejemplo I, resulta una solución del correspondiente ileno de fósforo que después de ser tratado con la dibenzosuberona, se aísla 4 (5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-iliden) 1-propilpiperidina, hidrocioruro.

15. EJEMPLO III

20. Por sustitución de la dibenzosuberona, por el equivalente molecular del dinitroderivado, siguiendo sustancialmente el procedimiento del ejemplo I, resulta la 4 (5H-3,7 dinitrodibenzo [a,d]-ciclohepten-5-iliden)-1-metilpiperidina, hidrocioruro.



EJEMPLO IV

Por sustitución de la dibenzosuberona, por la cantidad equimolecular de 3-metoxisuberona, siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo I, resulta la 4 (5H-3 metoxidibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)-1-metilpiperidina, hidrocioruro.

EJEMPLO V

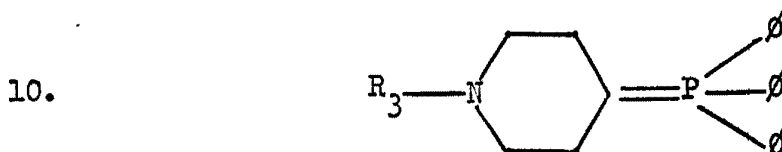
Por sustitución de la 4-bromo-1-metilpiperidina, por la cantidad equivalente de 4-cloro-1-metilpiperidina y siguiendo sustancialmente el Ejemplo I, III y IV, resultan las correspondientes 4 (5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-iliden)-1-metilpiperidinas, hidrocioruros.



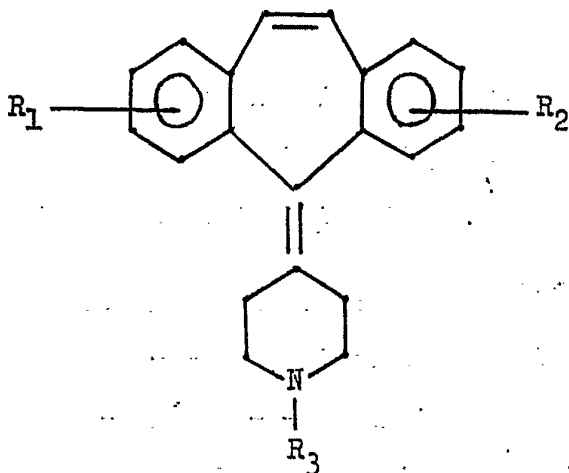
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara como no divulgado ni practicado en España comprende las siguientes reivindicaciones:

1. Procedimiento de obtención de 5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5-sustituido, caracterizado por hacer reaccionar una 4-halógeno-1-alkuipiperidina con trifonilfosfina para formar una sal de fosfonio que mediante un tratamiento posterior con bases alcalinas, da lugar a un ileno de fosforo con la siguiente fórmula general:



15. donde R₃ representa un alquilo inferior, ø anillos aromáticos y el cual se combina a continuación con un 5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-ona, para formar el compuesto de la fórmula general:



5. en la que R_1 , R_2 pueden ser sustituyentes tales como halógeno, nitro, alcohoxi o hidrógeno y R_3 con la significación dada anteriormente.
10. 2. Procedimiento de obtención de 5H-dibenzo (a,d] ciclohepteno-5-sustituído, según la reivindicación 1 caracterizado por utilizar 4-bromo o 4-cloro-1-metilpiperidina en dimetilformamida como disolvente apropiado para la combinación y transformación en un compuesto de la fórmula general anteriormente indicada.
15. 3. Procedimiento de obtención de 5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5-sustituído, según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar como bases, una solución alcohólica o acuosa de hidróxidos alcalinos o alcoholes de sodio en alcoholes, para formar el ileno de fósforo el cual combinado



con una 5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-ona, da lugar a la formación de un compuesto de la fórmula general anteriormente indicada.

5. 4. Procedimiento de obtención de 5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-sustituido, según la reivindicación 1, caracterizado por adicionar una solución de cloruro de hidrógeno en un disolvente apropiado, para formar el hidrocloruro de la base del compuesto de fórmula general anteriormente indicada.
10. 5. Procedimiento de obtención de 5H-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5-sustituido.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 10 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 ENE. 1969

p.a.

JAIME JSERN

P. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA