

16 FEB



376943

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>A</u>

376943

PATENTE  
DE  
INVENCION

a favor de LABORATORIO MARTIN CUATRECASAS, S. A., entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Vizcaya, 417, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN PRODUCTO OREXIGENO".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de un producto orexígeno, es decir, de un fármaco que combata eficazmente la falta de apetito y, por ende, favorezca el desarrollo y el peso corporal.

5.

Hoy en día existen en el arsenal terapéutico una gran variedad de medicamentos anoréxicos, vulgarmente denominados adelgazantes, que se utilizan con éxito para combatir la obesidad, verdadera enfermedad que afecta a un gran número de individuos de los hoy llamados países

10.



376943

superdesarrollados, originada generalmente por las dietas hipercalóricas que ingieren y por el poco ejercicio físico a que están obligados, como consecuencia directa de las comodidades cada vez mayores que proporciona la denominada por los economistas sociedad de consumo.

5. Por el contrario, y con la única excepción de las especialidades esteróideas y de algunos suplementos nutritivos de escaso valor terapéutico, no existía hasta el presente ningún agente orexígeno específico, que el médico pudiera recetar para combatir la enfermedad antagónica al binomio hiperfagia-obesidad, es decir, la anorexia.

10. La anorexia o falta de apetito es frecuente en todas las edades pero, de una manera general, puede afirmarse que su existencia representa mayores preocupaciones en la infancia, en la que la fase anabólica predomina sobre la catabólica. Si bien es cierto que la falta de apetito con rechazamiento de los alimentos tiene a veces origen en causas orgánicas, tales como malformaciones de la cavidad orofaríngea, infecciones locales y algunas enfermedades congénitas o adquiridas, también es verdad que algunas veces la anorexia está íntimamente relacionada con un error dietético, que puede ser cualitativo o cuantitativo y, en otras ocasiones, la falta de apetito es el resultado de la ausencia de varios factores indispensables para el crecimiento, en especial, el hierro y la vitamina C.

15. Un aspecto particular de esta cuestión más ge-

376943

16 FEB.



5. neral es el concerniente con la anorexia que se observa en ocasiones en algunos recién nacidos prematuros y en algunos débiles congénitos, en los cuales el síntoma de la anorexia es una parte integrante de todo el contexto de un síndrome clínico de mayor complejidad. En estos casos la inapetencia remite, y desaparece por completo, cuando se instaure el mejoramiento y la curación de la enfermedad que la sostiene.

10. Otras veces la inapetencia es debida a alteraciones psicoafectivas, fácilmente observables en las instituciones para niños abandonados. La falta de afecto materno es la verdadera responsable de la anorexia de estos pequeños pacientes. Esta inapetencia tiene origen en la neurolabilidad de dichos menores, y presenta una individualidad nosográfica caracterizada por su cronicidad y resistencia a todas las tentativas terapéuticas.

15. Factores múltiples concurren en la instauración de la anorexia, tales como la escasa actividad física de los lactantes, constreñidos en cunas durante la mayor parte del día; los rígidos regímenes de nutrición actualmente en uso; los caracteres organolépticos de los alimentos, etc., etc.

20. Otras veces la anorexia se inicia en el mismo momento del nacimiento y se prolonga durante toda la primera y segunda infancia, sin ningún signo evidente de remisión, monótona, siempre con las mismas características, y sin influencia apreciable por las curas médicas y climatoterapéuticas, o las de reposo. Los citados

25.

376943



sujetos comen poquísimo y el problema más importante que hay que resolver con ellos es el relacionado con su crecimiento ponderal, que es acusadamente atrasado y por debajo de los valores normales.

5. En virtud de todas estas consideraciones, los médicos pediatras están altamente interesados en eliminar o disminuir la anorexia de sus pequeños pacientes. Hasta hace muy pocos años se empleaban para tal fin los anabolizantes de naturaleza esteroideal. Sin embargo, tales fármacos presentan algunos efectos secundarios que desaconsejan su empleo indiscriminado como, por ejemplo, virilización en las niñas, pubertad precoz en los niños, aumento del volumen de los órganos genitales, etc. Además, se observa una desviación de los procesos normales de conjugación y una dificultad para la excreción de la bilirrubina, con los consiguientes efectos secundarios ocasionados por su hepatotoxicidad; alteraciones a nivel de la osteogénesis, en el sentido de una desaparición de la capacidad de conjugación, modificaciones de la calce-mia, fosforemia y natriemia, con la subsiguiente alteración de toda la constelación endocrina.
- 10.
- 15.
- 20.

También se han obtenido hasta ahora resultados mediocres en la terapia de la anorexia con algunos coenzimas derivados de la cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>).

25. Sin embargo, en 1961 el dermatólogo argentino Zelcer dió una noticia muy breve (Semana Médica de Buenos Aires, 118 : 289, 1961) en el sentido de que los pacientes afectados de prurigo habían mostrado un aumento del



376943

5. apetito y del peso corporal, además de un acusado mejoramiento de su afección cutánea, al administrarles un fármaco antihistamínico y antiserotoninico que, con el nombre genérico de ciproheptadina, había sido recientemente lanzado al mercado farmacéutico como una especialidad netamente antipruriginosa.

10. Acto seguido, y en el mismo año de 1.961, otro dermatólogo argentino apellidado Mathov publicó también un estudio (Revista Argentina de Alergología, 8: 151, 1961) en el cual se aconsejaba el empleo de una asociación de ciproheptadina y dexametasona para el tratamiento de los niños asmáticos desnutridos. Prescindiendo de las objeciones que podrían ser puestas a dicho autor por el empleo de la dexametasona en asociación con otro fármaco, es digna de notar su siguiente constatación: "Esta asociación terapéutica ha provocado un apetito voraz en el 70% de los pacientes, en los cuales se ha encontrado un aumento medio del peso corporal que oscila entre los 2 y 3 Kg., en dos semanas de tratamiento".

20. A parte de otras más recientes experimentaciones verificadas por estos autores argentinos, el estudio realizado por el norteamericano Lavenstein y colaboradores (J.A.M.A., 180: 912, 1962) fué el primero que suscitó el interés general sobre el empleo de la ciproheptadina en la terapia oral de la anorexia. Dicho autor estudió un grupo de niños asmáticos tratados con ciproheptadina, y encontró un acusado aumento de peso corpóreo, aumento que no se apreciaba en los niños asmáticos tratados con clor-

25.



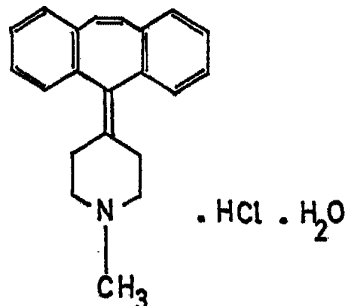
376943

feniramina, un fármaco antihistamínico que es igualmente eficaz en lo tocante a su acción antialérgica.

5. Más tarde Bergen publicó (American Journal of Diseases of Children, 108: 270, 1964) el primer estudio doble a ciegas, en el que la acción orexígena de la ciproheptadina se comparaba con la de un placebo. El citado autor encontró que el grupo tratado con dicho fármaco experimentó un aumento promedio del peso corporal del orden de un 16,4%, frente a un 4,6% observado en el grupo al que se administró el placebo durante el mismo período de tiempo, lo que presupone una P menor que 0,01.

10. Más recientemente, Chakrabarty y colaboradores han demostrado claramente (Brain Research, 6: 561, 1967) que la ciproheptadina tiene un efecto estimulante sobre el "centro" del apetito localizado en el hipotálamo lateral.

15. Químicamente, la ciproheptadina es el hidrocloruro monohidratado de la 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-1-metilpiperidina, a la que corresponde la siguiente fórmula semidesarrollada:



Dicho principio activo se presenta en forma de

376943

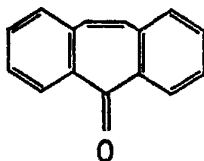
16 F



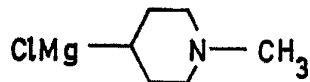
polvo blanco y microcristalino, cuyo punto de fusión está comprendido entre los 214 y 216°C. Sin embargo, el hidrocioruro anhidro funde a 252-253°C y la base libre lo hace alrededor de 112-113°C.

5. Esta base es completamente insoluble en agua y su hidrocioruro se disuelve en una proporción de 5 g por cada litro de dicho disolvente.

10. El procedimiento para la preparación de la ciproheptadina que se reivindica en la presente memoria consta de dos pasos sintéticos. En el primero de ellos la 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, cuya fórmula química semidesarrollada es:



15. cetona que ha sido obtenida siguiendo las directrices de preparación preconizadas por Treibs y Klinkhamer en el Chem. Ber., 84: 671, 1951, se hace reaccionar con el derivado magnesiano de la 4-cloro-1-metilpiperidina (obtenida a su vez aplicando el método descrito por McElvain y Rorig en J. Am. Chem. Soc., 70: 1828, 1948):

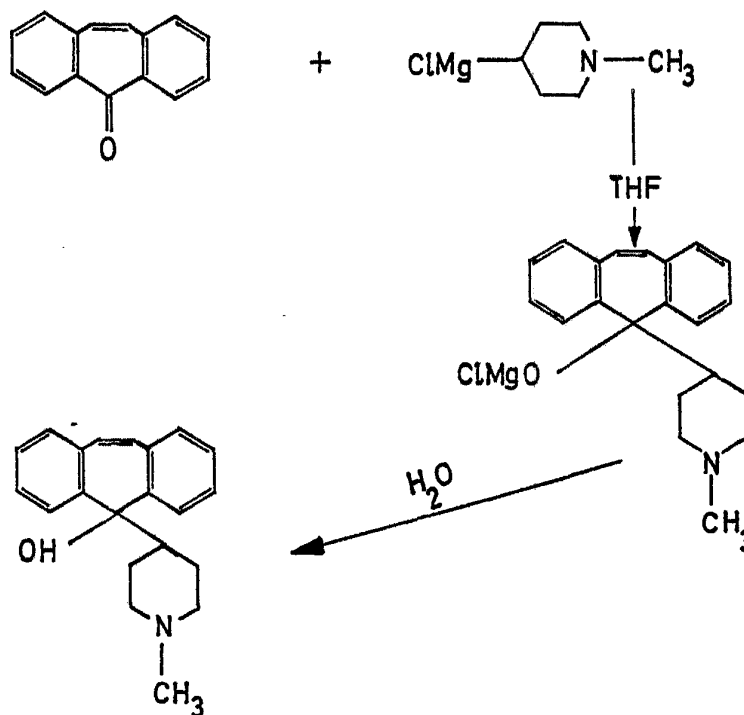


20. Según esta conocida y general reacción, al interaccionar la cetona tricíclica, que se halla disuelta en el seno de tetrahidrofurano (THF), con el deri-

376943



vado magnesiano se obtendrá el alcohol terciario correspondiente:



A partir de este alcohol terciario que se aísla del medio reaccionante, la ciproheptadina se obtiene sometiendo dicho carbinol a un proceso de deshidratación, para crear el doble enlace olefínico existente entre la posición 5 del sistema tricíclico y la posición 4 de la molécula de 1-metilpiperidina.

5.

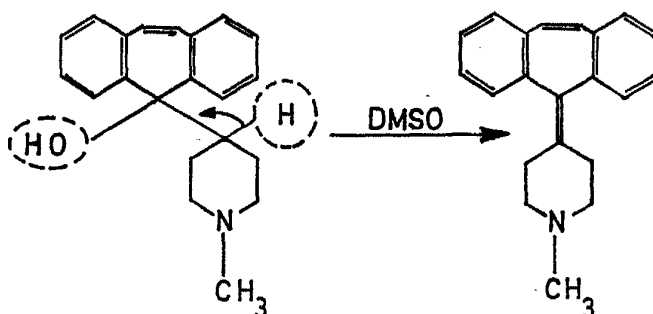
10.

La originalidad y novedad del presente procedimiento para la preparación de la ciproheptadina reside en el hecho, tal como se reivindica en la actual patente de invención, de que para efectuar la deshidratación del citado alcohol terciario no se emplea ninguno de los agen-



376943

- tes deshidratantes normalmente recomendados para este tipo de reacción, tales como, por ejemplo: anhídrido acético, cloruro de acetilo, ácido fórmico, ácido oxálico, cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, iodo, ácido sulfúrico, cloruro de cinc, bisulfato potásico, pentóxido de fósforo, etc., ya que se hace uso de un disolvente, el dimetilsulfóxido (DMSO), que no sólo actúa como tal, sino que también favorece extraordinariamente la eliminación de una molécula de agua, formada con el grupo hidroxilo terciario de la posición 5 del sistema tricíclico y el único protón adyacente que está disponible, es decir, el situado en la posición 4 de la molécula de 1-metilpiperidina:



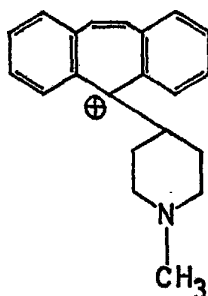
- A primera vista parecería que el dimetilsulfóxido actúa favoreciendo un mecanismo de reacción catalizado por los ácidos, pero tal tipo de mecanismo ha de desecharse ya que se ha observado que la adición de una base como la anilina o el etilato sódico no afecta al rendimiento de compuesto olefínico formado. También ha de descartarse la posibilidad de que se trate de una eliminación puramente

376943

16 FEB



- térmica, ya que la comparar la acción del dimetilsulfóxido con la de otros disolventes cuya constante dieléctrica es mayor o menor que la del DMSO, tales como, por ejemplo, acetamida, nitrobenceno, benzonitrilo, quinoleína, difenilmetano, etc., se ha encontrado que ninguno de ellos exhibe la fuerte acción deshidratante del citado DMSO.
5. Por consiguiente, puede afirmarse que no existe ninguna correlación entre la acción deshidratante y el momento dipolar de un disolvente dado. Como resultado de todos estos hechos, parece más lógico aceptar la teoría de que el dimetilsulfóxido funciona como un disolvente que favorece acusadamente la ionización del alcohol al correspondiente ion carbonio intermediario:
- 10.



15. Hecha la exposición de este procedimiento inédito para la obtención de un producto orexígeno, el hidrocloreuro monohidratado de la ciproheptadina, obtenido por deshidratación realizada en el seno de dimetilsulfóxido del correspondiente carbinol terciario, y enumeradas las principales ventajas de dicho proceso deshidratante,
20. te, cuya prioridad de obtención por este método se reivin-

16 FEB



376943

- dica en la presente invención, se pasará a exponer la parte experimental de la misma, tal como se detalla minuciosamente en el ejemplo que sigue a continuación, el cual sirve solamente para ilustrar el alcance de la invención pero no presupone ninguna limitación a ella.
- 5.

EJEMPLO .

- En un matraz de tres bocas, esmerilado, de 5 litros de capacidad, provisto de agitación mecánica eficiente y variable a voluntad, un termómetro para regular la temperatura de la mezcla reaccionante, una entrada para gases del diámetro adecuado y un embudo de decantación, se colocaron 24,5 g (1 átomo-gramo) de virutas de magnesio metálico, el cual había sido previamente desengrasado, activado y secado.
- 10.

- El magnesio fué cubierto con 100 ml de tetrahidrofurano completamente anhidro. A continuación se empezó a admitir un débil burbujeo de nitrógeno seco a través de la mezcla reaccionante. Se añadió un pequeño cristal de yodo, se inició la agitación mecánica y, cuando el iodo estuvo completamente disuelto, se vertieron a través del embudo de decantación y de una sola vez, 5 g de bromuro de etilo recién destilado. Se calentó suavemente hasta que empezó la reacción espontánea, y luego se dejó que el calor exotérmico de la propia reacción ocasionara un suave reflujo del disolvente.
- 15.
- 20.
- 25.

Acto seguido se empezaron a gotear 135 g (1 mol) de 4-cloro-1-metilpiperidina recién destilada, disuelta en 1,500 ml de tetrahidrofurano anhidro, a una velocidad

376943



tal que se mantuviera un suave reflujo del disolvente, ocasionado por el propio calor generado en la reacción de Grignard. Cuando se terminó la adición, la mezcla reaccionante se reflujo con agitación mecánica por espacio de 1 hora, para asegurar la completa formación del compuesto magnesiano.

5.

A continuación, el contenido del matraz se enfrió alrededor de 10°C con ayuda de un baño de agua-hielo.

10.

Quando se hubo alcanzado esta temperatura, y siempre bajo agitación mecánica eficiente, se empezó la adición lenta y gota a gota de 207 g (1 mol) de 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (de punto de fusión = 88°C) disueltos en 400 ml de tetrahidrofurano anhidro, procurando que

15.

durante todo el proceso de adición la temperatura de la mezcla reaccionante no sobrepasase los 10°C. Se continuó la agitación mecánica por espacio de 1 hora, durante la cual se dejó que la temperatura del contenido del matraz subiese hasta alcanzar la del ambiente.

20.

Llegada esta fase de la reacción se hidrolizó el aducto magnesiano del carbinol terciario formado, goteando 300 g de cloruro amónico disuelto en 1,500 ml de agua destilada y procurando que la temperatura de la mezcla reaccionante no sobrepasase los 10°C, continuando la agitación por espacio de otra hora, a partir del momento

25.

en que se acabó la adición de la solución de cloruro amónico.

Todo el contenido del matraz se transfirió a un embudo de decantación, en donde se separó la capa tetrahidrofuránica de la solución acuosa. Esta se extrajo una



376943

vez con 300 ml de tetrahidrofurano. Los extractos tetrahidrofuránicos se combinaron y secaron durante toda una noche con sulfato de magnesio anhidro.

5. A la mañana siguiente, se filtró y la solución tetrahidrofuránica se destiló a baja presión para eliminar la mayor parte de dicho disolvente. Se enfrió a 0°C, con lo cual se obtuvo un sólido de aspecto resinoso y de color amarillo-pardusco que se filtró y secó.

10. El residuo anterior se cristalizó en una mezcla de etanol-agua, obteniéndose 183 g de 5-(1-metil-4-piperidil)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol, lo que representa un rendimiento operativo del 60%. El punto de fusión de dicho producto estaba comprendido entre 165 y 166°C.

15. 153 g (1/2 mol) de carbinol terciario precedente se disolvieron en 1 litro de dimetilsulfóxido, recién destilado al vacío, y la solución resultante se calentó a 150°C por espacio de 10 horas. A continuación, y una vez fría la mezcla reaccionante, se evaporó el disolvente hasta sequedad y a baja presión, El producto sólido resultante se trató en un baño maría con un exceso de ácido clorhídrico diluido y, al cabo de 1 hora, se evaporó hasta sequedad completa, y a baja presión, con la ayuda de un eyector de agua.

20. El sólido obtenido se cristalizó en acetona (1.000 ml) y agua (250 ml) dando 154 g del hidrocloreuro monohidratado de la 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-1-metilpiperidina, lo que presenta un rendimiento parcial del 90%. El punto de fusión del producto anterior

376943

16 FEB



estaba comprendido entre 215 y 216°C, y su análisis elemental y sus espectros ultravioleta e infrarrojo concordaron completamente con su constitución química y con los hallados con una muestra de ciproheptadina de pureza analítica.

5.

Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles accesorios y demás características no esenciales que intervengan en la puesta en práctica de la misma, tales como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido dentro del espíritu de las siguientes reivindicaciones.

10.

- . -

#### N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención :

1. Procedimiento para la obtención de un producto orexígeno, hidrocioruro monohidratado de 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-1-metilpiperidina, con formación de un carbinol intermedio y ulterior deshidratación del mismo, caracterizado esencialmente por el hecho de llevar a cabo la citada deshidratación mediante un disolvente de carácter deshidratante y que favorece la eliminación de una molécula de agua de reacción.

15.

20.

2. Procedimiento para la obtención de un producto orexígeno, de acuerdo con la reivindicación 1, ca-



376943

racterizado esencialmente por el hecho de utilizar el dimetilsulfóxido como disolvente de carácter deshidratante.

3. Procedimiento para la obtención de un producto orexígeno, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar la 5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona, con el derivado magnesiano de la 4-cloro-1-metilpiperidina, en el seno de tetrahidrofurano, para obtener el alcohol terciario correspondiente, el cual es deshidratado luego mediante dimetilsulfóxido, con eliminación de la molécula de agua formada con el grupo hidroxilo terciario de la posición 5 del sistema tricíclico y el protón situado en la posición 4 de la molécula de 1-metilpiperidina.

4. Procedimiento para la obtención de un producto orexígeno.

La presente memoria consta de quince hojas foliadas escritas por una sola cara.

Barcelona, 16 de febrero de 1.970.

LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, S. A.

p.a.

