

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 MAYO 1977
CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION

ES
11
21
22

NUMERO
442.375
FECHA DE PRESENTACION
5-11-1975

10 A1

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
572.676 583.285	11-11-1974 28-3-1975	Estados Unidos Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 10,11-DIHI-DRO-3-CARBOXI-PROHEPTADINA Y SU N-OXIDO.

57 SOLICITANTE (S)
MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
126 East Lincoln Avenue P.O. Box 2000, RAHWAY, New Jersey, U.S.A.

72 INVENTOR (ES)
DAVID C. REMY

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR
QUALITY

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se descubre que la 10,11-dihidro-3-carboxiproheptadina y sus ésteres, amidas y N-óxido poseen utilidad farmacéutica como estimulantes del apetito y como agentes antihistamínicos. También se describen los procedimientos para la preparación de estos compuestos; composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos de tratamiento que consisten en administrar estos compuestos y composiciones.

5

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

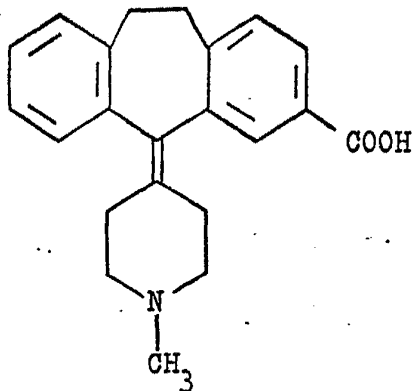
Esta invención se refiere a 10,11-dihidro-3-carboxiproheptadina (1-metil-4-(3-carboxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)piperidina) como estimulante del apetito y como agente antihistamínico; también se consideran dentro de los límites de esta invención las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, amidas y N-óxido de este compuesto. Además, esta invención se refiere a procedimientos para la preparación de estos compuestos; a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y a los métodos de tratamiento que consisten en administrar estos compuestos y composiciones cuando está indicado un efecto estimulante del apetito y/o antihistamínico. La forma ácida libre de la 10,11-dihidro-3-carboxiproheptadina de esta invención tiene la siguiente fórmula estructural (I):

15

20

25

1



5

10

15

20

25

Inesperadamente, se ha descubierto que las 10,11-dihidro-3-carboxiciproheptadinas de esta invención son estimulantes del apetito y antihistamínicos esencialmente desprovistos de otros efectos farmacológicos tales como actividad anticolinérgica, la cual es tan característica de los compuestos estructuralmente afines a la ciproheptadina, incluidos sus derivados dihidro. Por consiguiente, un objeto de esta invención es proporcionar 10,11-dihidro-3-carboxiciproheptadina y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, amidas y N-óxido como estimulantes del apetito y agentes antihistamínicos. Otro objeto de esta invención es proporcionar procedimientos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos de tratamiento que consisten en administrar estos compuestos y composiciones cuando está indicado un efecto estimulante del apetito y/o antihistamínico.

1 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5 Las 10,11-dihidro-3-carboxiciproheptadinas de esta invención pueden ser preparadas convenientemente a partir de 3-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses 3.306.934 y 3.014.911 que se incorporan aquí por referencia), por reacción con un haluro de 1-metil-4-piperidil-magnesio en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano y similares, entre 0°C y la temperatura ambiente, para formar 1-metil-4-(3-bromo-10,11-dihidro-5-hidroxi-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)piperidina que es deshidratada por tratamiento con un agente deshidratante adecuado como un ácido mineral, un ácido carboxílico, un cloruro o anhídrido y similares, sólo o en un disolvente como cloroformo o ácido acético glacial, para formar 1-metil-4-(3-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)piperidina que, por conversión a la especie 3-ciano mediante tratamiento con cianuro cuproso en un disolvente como dimetilformamida o hexametilfosforamida, a 15 50-200°C, durante 2-12 horas, seguido de hidrólisis con un ácido mineral fuerte a la temperatura de reflujo durante 1-24 horas, forma la 1-metil-4-(3-carboxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)piperidina deseada (10,11-dihidro3-carboxiciproheptadina) de esta invención. 20 Alternativamente, después de la reacción con cianuro cu- 25

1 proso sobre la cetona puede seguir una reacción de
Grignard; así, el siguiente tratamiento con ácido mine-
ral no solamente deshidrata sino que también convierte
el sustituyente 3-ciano en la función 3-carboxilo de-
5 seada.

La 10,11-dihidro-3-carboxiciproheptadina resul-
tante puede ser oxidada entonces al N-óxido deseado de
esta invención. Sin embargo, es preferible efectuar la
oxidación sobre un éster alquílico inferior adecuado del
10 ácido libre intermedio que se prepara por técnicas con-
vencionales. Por ejemplo, el éster etílico puede ser
preparado convenientemente haciendo reaccionar el ácido
libre en etanol, en presencia de $\text{BF}_3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$. El peróxido
de hidrógeno es un agente oxidante adecuado y la
15 reacción puede ser llevada a cabo en cualquier disolven-
te prótico adecuadamente inerte como metanol acuoso, eta-
nol acuoso o similares, a una temperatura de 0° a la de
reflujo, durante 1 a 72 horas. El Compuesto I también
puede ser preparado convenientemente por reducción de
20 3-carboxiciproheptadina, Compuesto X, con hidrógeno a
 $1,5-7 \text{ kg/cm}^2$ y a la temperatura ambiente, en presencia de
un catalizador de metal noble como paladio, especialmen-
te paladio al 5 % en carbón, en un disolvente ácido mi-
neral diluido como ácido clorhídrico 0,1 N.

25 Otro procedimiento para la preparación del Com-

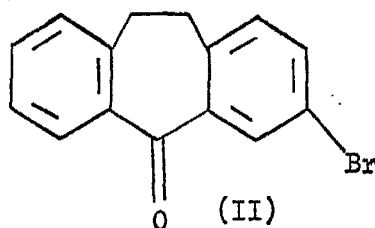
1 puesto I consiste en formar un reactivo de Grignard a
partir de magnesio y 3-bromo-10,11-dihidrociproheptadi-
na, en un disolvente comúnmente empleado para las reac-
ciones de Grignard, como éter, tetrahidrofurano y simi-
5 lares, alrededor de -5 a 20°C , seguido de tratamiento
con dióxido de carbono gaseoso seco a las mismas tempe-
raturas, hasta que la reacción es completa.

Otro procedimiento para la preparación de un Com-
puesto I o sus ésteres comprende la alcoholisis del Com-
10 puesto V o VII con ácido sulfúrico en un alcohol infe-
rior, especialmente metanol. Si se desea, el éster resul-
tante puede ser desesterificado con un ácido o un álcali
por procedimientos comunes. Los siguientes esquemas ilus-
tran estos procedimientos:

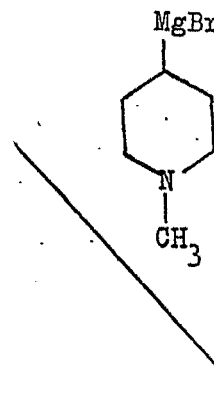
15

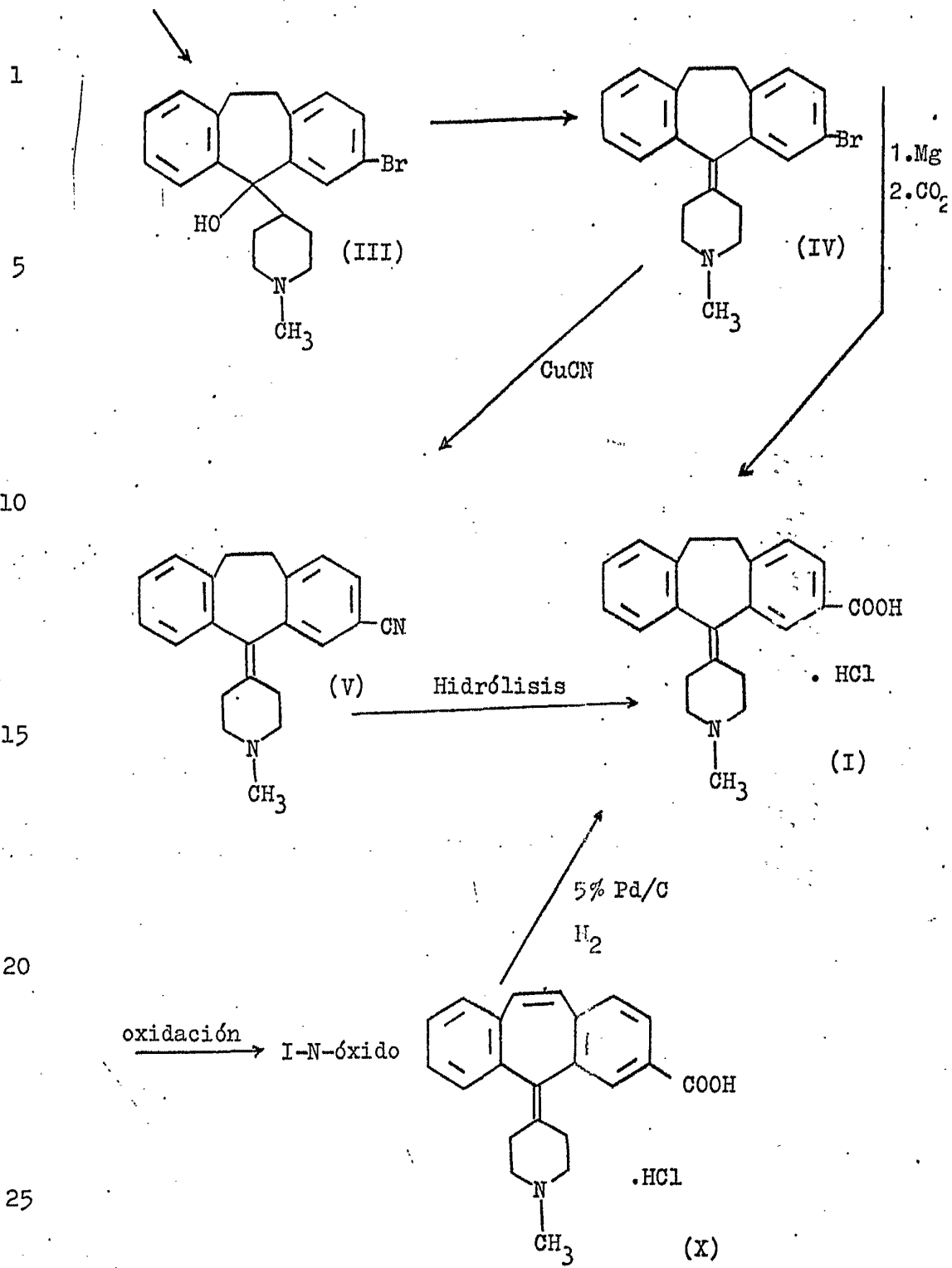
ESQUEMA I

20

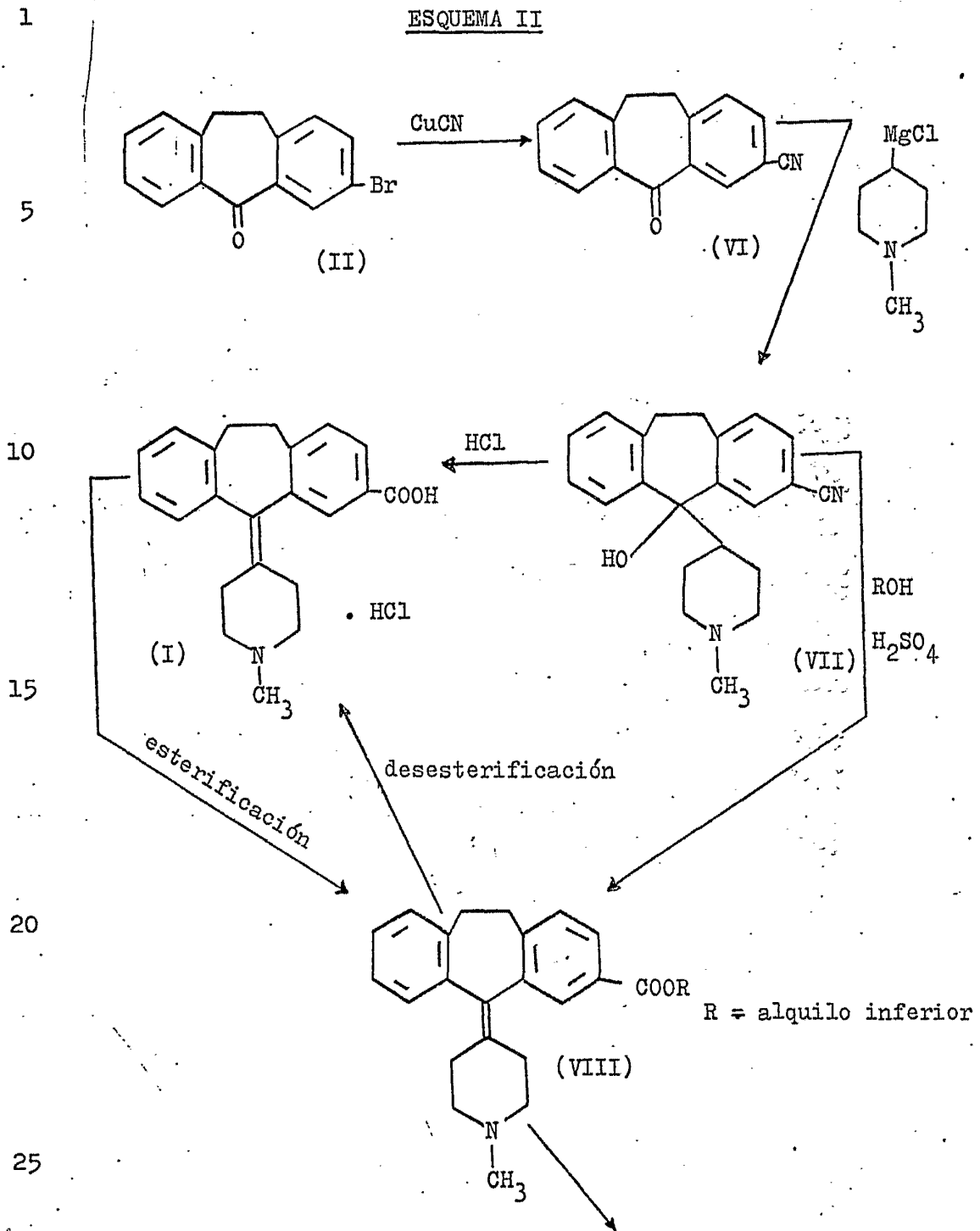


25





ESQUEMA II



1

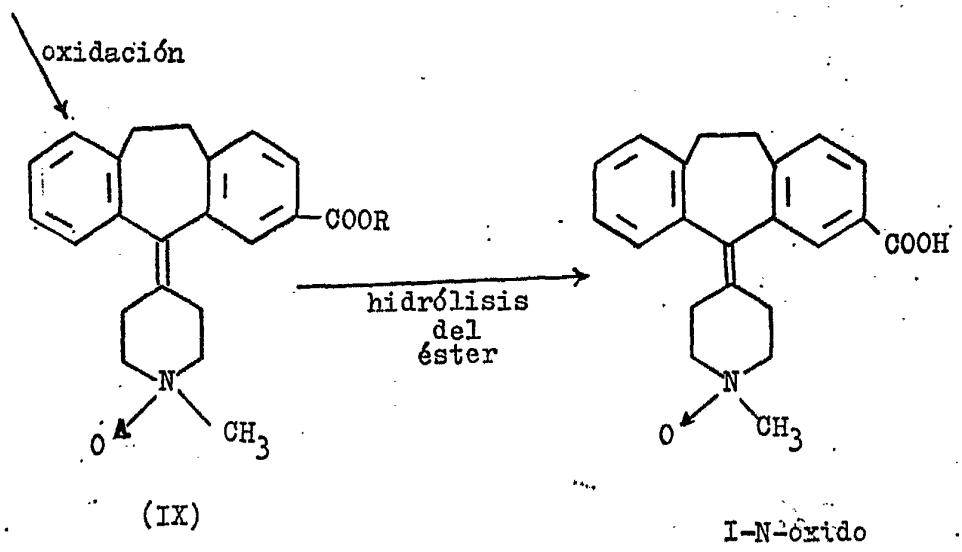
5

10

15

20

25



Las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y amidas de la 10,11-dihidro-3-carboxiproheptadina y su N-óxido de esta invención pueden ser preparados por medios convencionales. Las formas salinas son las más preferidas e incluyen (con respecto al átomo de nitrógeno del radical piperidilo): el hidrocloreuro, sulfato, fosfato, citrato, tartrato, succinato y similares; con respecto a las sales de la función carboxi, se prefieren las sales derivadas de los metales alcalinos y alcalino-térreos como sodio y potasio. Estas sales son generalmente de potencia equivalente al ácido libre teniendo en cuenta las cantidades estequiométricas empleadas.

En los aspectos de método de tratamiento y composición farmacéutica de esta invención, se observa que la

1 forma de dosis unitaria precisa y el nivel de dosifica-
ción dependen de la historia clínica del individuo en tra-
tamiento y por consiguiente se dejan a la discreción del
médico. En general, sin embargo, los compuestos de esta
5 invención producen el efecto deseado de estimulación del
apetito cuando se administran en una proporción de 0,01 a
10,0 mg por kg de peso corporal y día. La forma preferida
de dispensación de estos compuestos para estimular el ape-
tito de los animales domésticos es en solución en el agua
10 de bebida o en alimentos preformulados. Para la administra-
ción humana y animal, puede emplearse cualquiera de las
formas farmacéuticas orales habituales como tabletas, eli-
xires y suspensiones acuosas que contienen alrededor de
0,01 a 10,0 mg de los compuestos de esta invención por kg
15 de peso corporal, administradas diariamente. Así, por ejem-
plo, son adecuadas para el tratamiento de seres humanos
las tabletas administradas de 2 a 4 veces al día que con-
tienen alrededor de 0,5 a 50 mg de los compuestos de esta
invención. Las soluciones estériles (administradas repre-
20 sentativamente para el tratamiento de seres humanos) para
inyección, conteniendo alrededor de 0,1 a 10,0 mg de los
compuestos de esta invención, administradas de 2 a 4 veces
al día, también constituyen medios adecuados de dispensa-
ción. Cuando está indicado un efecto antihistamínico, tam-
25 bién son apropiadas las formas y niveles de dosificación

1 antes citadas.

Los siguientes ejemplos ilustran representativamente pero no limitan los aspectos de producto, composición o método de tratamiento de esta invención.

5

EJEMPLO 1

Preparación de 1-metil-4-(3-carboxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)piperidina

Etapas A: 1-Metil-4-(3-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)piperidina

10

A una solución enfriada con hielo de 15,0 g (0,0523 moles) de 3-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona en 150 ml de tetrahidrofurano seco se añaden gota a gota, a lo largo de media hora, 100 ml de cloruro de 1-metil-4-piperidilmagnesio 0,53 M en tetrahidrofurano. La solución se agita durante 1 hora y después el tetrahidrofurano se separa en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso rojo que queda se disuelve en benceno y se añade agua gota a gota hasta que se obtiene una fase bencénica transparente que sobrenada y una fase acuosa gelatinosa. Se decanta el benceno y la fase acuosa gelatinosa se extrae dos veces con 100 ml cada vez de benceno caliente. Las fases bencénicas combinadas se lavan seis veces con 200 ml cada vez de agua y después la fase bencénica se evapora en un evaporador rotatorio. El residuo que queda se tritura con acetonitrilo. El producto cristalino se

15

20

25

1 separa por filtración, se lava con más acetonitrilo, se
recoge y se seca a 60°C. El producto, 1-metil-4-(3-bro-
mo-10,11-dihidro-5-hidroxi-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-
5-il)piperidina, 9,66 g (65 %), funde a 203-207°C.

5 Se agita y se calienta a reflujo durante media
hora una mezcla de 9,66 g de 1-metil-4-(3-bromo-10,11-
dihidro-5-hidroxi-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-il)pipe-
ridina y 130 ml de ácido clorhídrico 6 N. Se separa la
10 mayor parte del ácido clorhídrico en un evaporador rota-
torio y el residuo se reparte entre solución acuosa de
hidróxido sódico al 5 % y éter. Se separa la fase etérea,
se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se
filtra y se elimina el éter para dar 9,17 g de 1-metil-
4-(3-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-
15 iliden)piperidina.

Etapas B: 1-Metil-4-(3-ciano-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]-
ciclohepten-5-iliden)piperidina

Se agita y se calienta a reflujo durante 6,5 ho-
ras, una mezcla de 9,17 g (0,0249 moles) de 1-metil-4-
20 (3-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ili-
den)piperidina, 4,58 g (0,0498 moles) de cianuro cuproso
y 30 ml de dimetilformamida seca. A la solución enfriada
(25°C) se añaden 54 ml de agua, 27 ml de solución acuosa
saturada de cianuro sódico y 75 ml de benceno. La mezcla
25 se agita hasta que se obtiene un sistema bifásico. Se

1 separa la fase bencénica y la fase acuosa se extrae dos
veces con 75 ml cada vez de benceno. Las fases bencéni-
cas combinadas se lavan con 100 ml de solución acuosa
0,1 M de cianuro sódico, tres veces con 100 ml de agua
5 y se secan sobre sulfato magnésico. Después de filtrar,
por evaporación del benceno se obtienen 7,40 g de un re-
siduo cristalino. Este material se disuelve en un volumen
mínimo de cloroformo y se pasa por una columna de alúmina
(15" x 1" = 38 x 2,5 cm) en cloroformo. La columna se elu-
10 ye con cloroformo. Por evaporación del cloroformo se ob-
tiene un producto cristalino que se recristaliza en alco-
hol isopropílico para dar 1-metil-4-(3-ciano-10,11-dihí-
dro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)piperidina pura,
p.f. 152-154°C.

15

Análisis para $C_{22}H_{22}N_2$:

Calculado: C, 84,04; H, 7,05; N, 8,91

Encontrado: C, 83,87; H, 7,41; N, 8,73

Etapa C: Hidrocloruro de 1-metil-4-(3-carboxi-10,11-dihí-
dro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)piperidina

20

Se agita y se calienta a reflujo durante 18 horas
una mezcla de 1,0 g (0,00318 moles) de 1-metil-4-(3-cia-
no-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)pipe-
ridina y 20 ml de ácido clorhídrico 6 N. Después de en-
25 friar, se filtra la mezcla y el sólido recogido se lava
con ácido clorhídrico 6 N y después con etanol. El mate-

1 rial seco pesa 1,03 g (87 %). Por recristalización en etanol absoluto se obtiene hidrocioruro de 1-metil-4-(3-carboxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)piperidina puro, p.f. 304-307°C.

5 Análisis para $C_{22}H_{23}NO_2 \cdot HCl$:
Calculado : C, 71,43; H, 6,54; N, 3,79; Cl, 9,59
Encontrado: C, 71,01; H, 6,87; N, 3,73; Cl, 9,44

EJEMPLO 2

10 Preparación de 1-metil-1-oxo-4-(3-carboxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-iliden)piperidina

15 Una solución de 4,13 g (0,0177 moles) de 3-ciano-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-ona (preparada a partir de 3-bromocetona por reacción con cianuro de cobre de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa B, realizando la sustitución apropiada de sustancias reaccionantes) en 40 ml de tetrahidrofurano se trata con 42 ml de cloruro de 1-metil-4-piperidilmagnesio 0,43 M. La solución se agita durante 1 hora y después se separa el tetrahidrofurano en un evaporador rotatorio. El residuo oleoso rojo que queda se disuelve en benceno y se añade agua gota a gota hasta que se obtiene una fase bencénica transparente que sobrenada y una fase acuosa gelatinosa. Se decanta el benceno y la fase acuosa gelatinosa se extrae dos veces con 100 ml cada vez de benceno caliente. Las fases bencénicas combinadas se lavan seis ve-

20

25

1 ces con 200 ml cada vez de agua y después la fase bencé-
nica se evapora en un evaporador rotatorio. El residuo
que queda se tritura con acetónitrilo. El producto cris-
talino se separa por filtración, se lava con acetonitri-
5 lo adicional, se recoge y se seca a 60°C para dar 2,88 g
(49 %) de Compuesto VII cristalino (Esquema II, gráfico
anterior) que se mezcla con 60 ml de ácido clorhídrico
6 N y se refluje durante 24 horas para dar 2,80 g del
Compuesto I (Esquema II, supra). Se calienta a reflujo du-
10 rante 8 horas una mezcla de 2,80 g de I y 20 ml de eterato-
trifluoruro de boro en 200 ml de etanol absoluto. La solu-
ción se evapora a sequedad y el residuo se reparte entre
éter y solución acuosa de carbonato sódico. Se separa la
fase etérea, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y
15 se elimina el éter por evaporación. Se obtienen 2,7 g del
éster etílico VIII (Esquema II, supra) que se disuelve en
100 ml de metanol, 10 ml de agua y 10 ml de peróxido de
hidrógeno al 30 %. Después de agitar durante 48 horas a
la temperatura ambiente, se añade una pequeña cantidad de
20 platino al 5 % en carbón y la mezcla se agita durante
2 horas más para descomponer el exceso de peróxido de hi-
drógeno. Se filtra la mezcla y el disolvente se evapora
para dar el éster etílico de del N-óxido del Compuesto IX
cromatográficamente puro (Esquema II, supra). Se disuelve
25 1 g del éster etílico del N-óxido del Compuesto IX en

1 10 ml de metanol conteniendo 2 ml de hidróxido potásico
2 N. La solución se calienta en un baño de vapor duran-
te 2 horas. Se separa el metanol, se añaden 10 ml de
5 gota ácido acético glacial hasta que ya no se forma más
precipitado. El sólido blanco que se forma se separa por
filtración y se lava bien con agua. El producto se reco-
ge y seca para dar el sesquihidrato del N-óxido del Com-
puesto I, p.f. 208-209° (se descompone y forma espuma);
10 homogénea por cromatografía en capa fina.

Análisis para $C_{22}H_{23}NO_3 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$:

Calculado : C, 70,19; H, 6,96; N, 3,72

Encontrado: C, 70,30; H, 6,77; N, 3,51

EJEMPLO 3

15

Composiciones farmacéuticas

20

Se prepara una tableta típica que contiene 1 mg
de 1-metil-4-(3-carboxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]-
ciclohepten-5-iliden)piperidina por tableta, mezclando
con el ingrediente activo fosfato cálcico, lactosa y al-
midón, en las cantidades indicadas en la tabla siguien-
te. Después de mezclar estos ingredientes íntimamente,
se añade la cantidad apropiada de estearato magnésico y
la mezcla seca se combina durante 3 minutos más. Esta
mezcla se comprime después en tabletas que pesan aproxima-
25 damente 124 mg cada una. De forma similar se preparan ta

1 bletas que contienen hidrocioruro de 1-metil-4-(3-carboxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d]ciclohepten-5-iliden)pi-
peridina o 1-metil-1-oxo-4-(3-carboxi-10,11-dihidro-5H-
dibenzo [a,d] ciclohepten-5-iliden) piperidina.

5 FORMULA POR TABLETA

<u>Ingredientes</u>	<u>mg por tableta</u>
1-Metil-4-(3-carboxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo [a,d] ciclohepten-5-iliden) piperidina	1 mg
Fosfato cálcico	52 mg
10 Lactosa	60 mg
Almidón	10 mg
Estearato magnésico	1 mg

En resumen, La Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

15 _____

20 _____

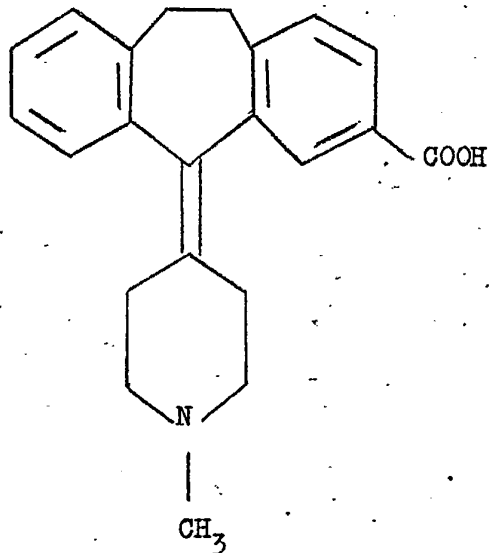
25 _____

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 10,11-dihidro-3-carboxiproheptadina y su N-óxido de fórmula:

5



10

15

o sales farmacéuticamente aceptables o sus ésteres o amidas, cuyo procedimiento consiste en:

a) tratar las 3-bromo-10,11-dihidrociproheptadina con cianuro cuproso,

20

b) hidrolizar la 3-ciano-10,11-dihidrociproheptadina resultante;

c) y, opcionalmente, tratar la 10,11-dihidro-3-carboxiproheptadina con un agente oxidante para obtener el N-óxido, y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; ésteres y amidas.

25

1 2. Se reivindica por último, como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 10,11-DIHIDRO-3-
CARBOXICIPROHEPTADINA Y SU N-OXIDO.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de diecinueve pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid 5 noviembre 1975

BERNARDO UNGRIA

10 P.D.



15

20

25