

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en esta presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	463.971
FECHA DE PRESENTACION	8 Noviembre 1.977

AI

MNL



ESPAÑA

- 6 NOV. 1978

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
14157/76	10-11-76	SUIZA

57 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE MORFAN TRIDINA.

71 SOLICITANTE (SI)

SANDOZ AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

CH-4002 BASLE- SUIZA

72 INVENTOR (ES)

Dr. Fritz Hunziker y Dr. Rudolf Fischer, ambos de nacionalidad suiza.

73 TITULAR (ES)

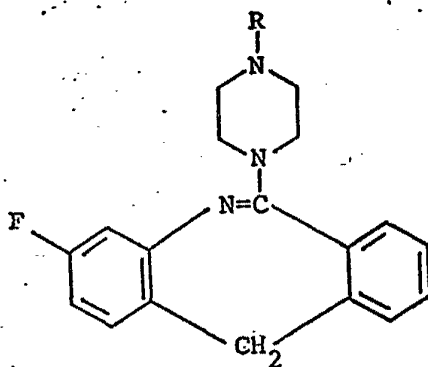
74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

REF.: 500-5437  
3700/RA/HP.

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS  
ORGANICOS

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de fórmula I,



en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hidroxialquilo de 2 ó 3 átomos de carbono,

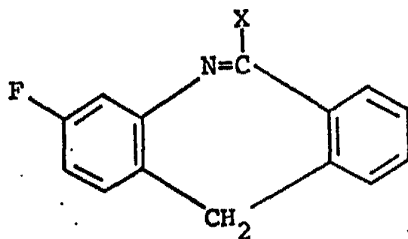
y sales de adición de ácido de los mismos.

R significa preferentemente alquilo, que contiene preferentemente 1 ó 2 átomos de carbono.

El hidroxilo del grupo hidroxialquilo preferentemente se encuentra en la posición final de la cadena alquilénica, y la cadena alquilénica contiene preferentemente 2 átomos de carbono.

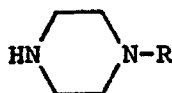
De acuerdo con la invención los compuestos de fórmula I se obtienen mediante un procedimiento ca-

racterizado porque se reaccionan compuestos de fórmula II,



II

en donde X es un radical capaz de ser escindido, con compuestos de fórmula III,



III

5 en donde R tiene el significado previamente indicado.

El procedimiento puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida para la producción de compuestos análogos.

10 En los compuestos de fórmula II X preferentemente es cloro.

El procedimiento se lleva a cabo convenientemente a temperaturas entre 50° y 170° C.

15 Los compuestos de fórmula II pueden producirse en forma análoga a procedimientos de por sí conocidos empleando 3-fluoro-5,6-dihidro-morfantridin-

6-ona. Dichos compuestos pueden emplearse sin purificación.

Los compuestos de fórmula I pueden ser convertidos en sus sales de adición de ácido y viceversa.

5 Ácidos adecuados para tal fin son, por ejemplo, los ácidos clorhídrico y fumárico.

Los compuestos de fórmula I se caracterizan por actividades farmacodinámicas ventajosas. Dichos compuestos pueden ser empleados como neurolépticos, anti-  
10 depresivos, miotonolíticos o hipnóticos.

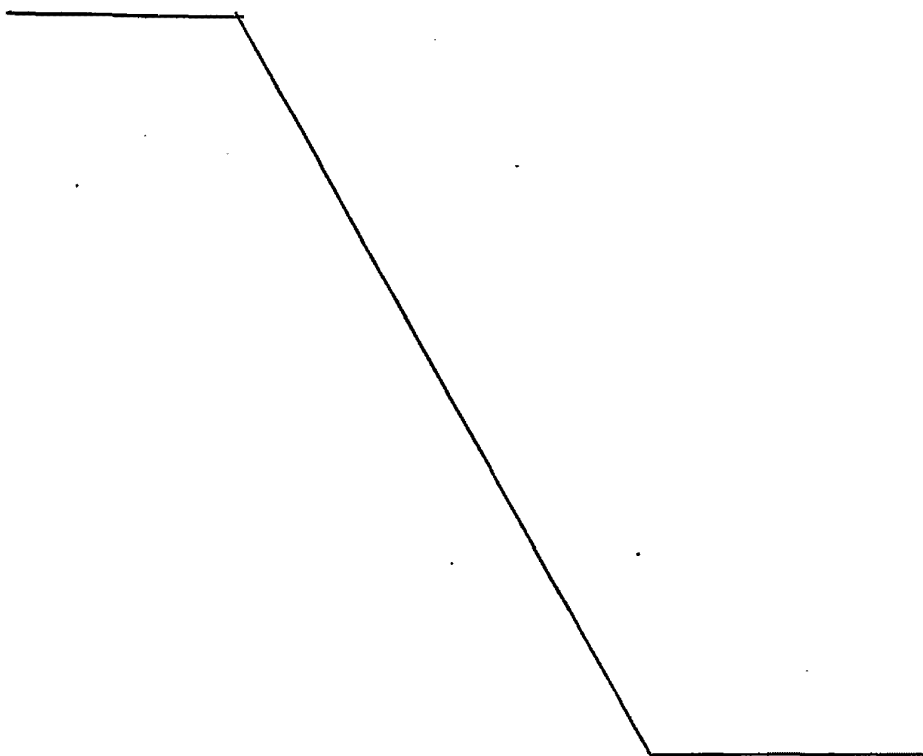
Los compuestos de fórmula I exhiben un efecto neuroléptico más beneficioso de lo que podría esperarse para este tipo de estructura. Dichos compuestos exhiben una actividad neuroléptica notable, como puede  
15 observarse en el ensayo del ciclo sueño/vigilia con ratas y por la inhibición de la hipermotilidad provocada por H77/77 (4 $\alpha$ -dimetil-m-tiramina) en ratones.

Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse en forma de sus sales de adición de ácido,  
20 las que poseen el mismo grado de actividad como las bases libres.

La invención también incluye preparaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I en

forma de su base libre o en forma de su sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, junto con los agentes de dilución o soportes empleados en la farmacia. Estas preparaciones pueden ser producidas en forma de por sí conocida y presentarse, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas o soluciones.

En los ejemplos no limitativos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.



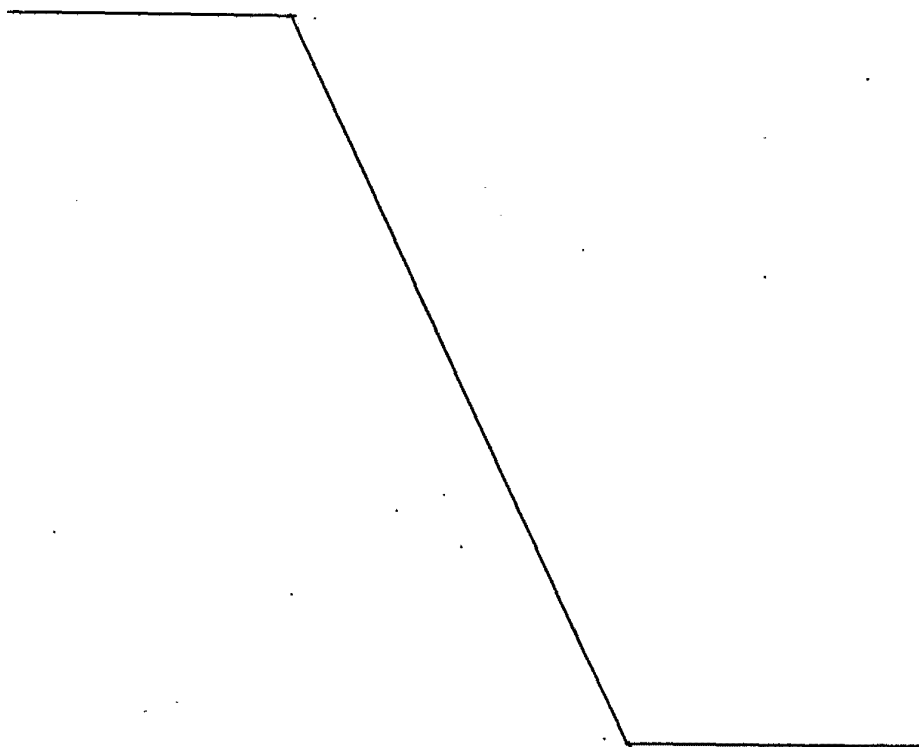
EJEMPLO 1: 3-Fluoro-6-(4-metil-1-piperacínil)-  
morfántridina

5 g de 3-fluoro-5,6-dihidro-morfántridin-  
6-ona, 80 cc de oxícloruro de fósforo y 2 cc de N,N-  
5 dimetilánilina se calientan hasta reflujo durante 4  
horas. A continuación se separa el exceso de oxícloruro  
de fósforo mediante destilación en un vacío, se reparte  
el residuo entre agua de hielo y xileno, y la fase de  
xileno se lava con ácido clorhídrico diluído y con agua.  
10 La fase de xileno que ha sido secada sobre sulfato de  
sodio y que contiene el imidocloruro de la lactama, se  
concentra hasta aprox. 50 cc en un vacío y se calienta  
hasta reflujo con 6 cc de N-metilpiperacina durante 4  
horas. A la mezcla de la reacción se le añade agua,  
15 se alcaliniza con solución de hidróxido de sodio, con-  
centrada, y se extrae con éter. La fase de éter se  
lava con agua y se extrae con ácido clorhídrico diluído.  
Los extractos ácidos se alcalinizan y se extraen con  
éter. La fase de éter se seca sobre sulfato de sodio,  
20 se concentra fuertemente y se le añade éter de petróleo,  
con lo cual cristaliza el compuesto del título que tiene  
un P.F. de 118-119°.

EJEMPLO 2:

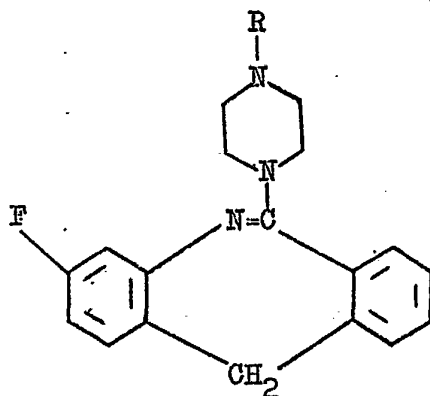
Procediendo en forma análoga al ejemplo 1 y empleando los compuestos de partida correspondientes, se obtienen los compuestos de fórmula I siguientes:

5	Ejemplo	R	P.F. °
	a)	H	118-120
	b)	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	160-161



REIVINDICACIONES

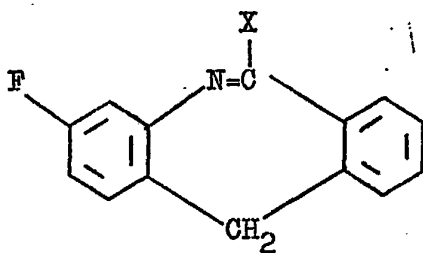
1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de morfantridina de fórmula I,



I

en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hidroxialquilo de 2 ó 3 átomos de carbono,

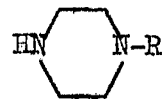
y sales de adición de ácido de los mismos, caracterizado porque se hacen reaccionar compuesto de fórmula II,



II

en donde X es un radical capaz de ser escindido, con compuestos de fórmula III,

1



III

5

en donde R tiene el significado previamente indicado, y, si se desea, se convierten los compuestos resultantes de fórmula I en sus sales de adición de ácido.

10

3.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE MONFANTRIDINA.

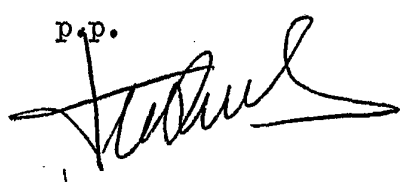
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de nueve páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 8 de Noviembre 1.977

BERNARDO UNGRIA

D.P.



20

3700/RR/MD

25

