



19 ES	11 21 22	NUMERO 450300	10 A1
		FECHA DE PRESENTACION 30-7-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.486
SET 3

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75/24065	1-8-75	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C // A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS α -FENIL-BENCILIDENICOS DE AMINOACIDOS"

71 SOLICITANTE (S)

SYNTHELABO

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1-et 1 bis, Avenue de Villars, 75007 Paris, Francia

72 INVENTOR (ES)

Jean Pierre Kaplan, Maurice Jalfre y Don Pierre René Lucien Giudicelli

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

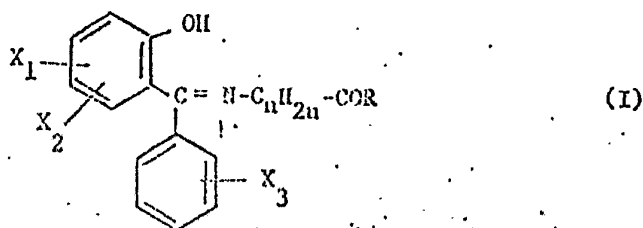
1 El ácido gamma-aminobutírico (GABA) se considera
como un neurotransmisor inhibitor al nivel del sistema ner-
vioso central (el GABA en la función del sistema nervioso,
Roberts E., Chase, T.N. y Tower, D.B. 1976, Raven Press).
5 Un cierto número de autores (referencias: ver artículo pre-
cedente y "Epilepsy and gamma-aminobutyric acid-mediated in-
hibition". Meldrum, B.S., Int. Rev. Neurobiol, 12, 1975, Aca-
demic Press) han demostrado que los compuestos capaces de
10 aumentar la concentración cerebral de GABA por bloqueo de la
degradación enzimática de este último, poseían una actividad
antiepiléptica. El GABA en sí, ha sido utilizado con éxito en
algunos casos de epilepsia (referencias: véase Tower, D.B.,
461-478 de la obra mencionada en la línea 1). Sin embargo,
15 el hecho de que deban administrarse cantidades muy grandes
de GABA para obtener el efecto terapéutico de que se infor-
ma arriba, y el hecho de que el GABA no franquee fácilmente
la barrera hemato-encefálica y no penetre por lo tanto en el
sistema nervioso central después de administración oral o pa-
renteral (Van Gelder, N.M., J. Neurochem., 12, 239-244, 1965),
20 sugieren que un efecto antiepiléptico de la administración
del GABA está ligado a un mecanismo que no hace intervenir
el GABA como neurotransmisor inhibitor central (Tower, D.B.
461-478 de la obra mencionada más arriba). Finalmente, la ad-
ministración del GABA va seguida por una serie de efectos se-
25 cundarios no despreciables (hipotensión, bradicardia, acción
sedante).

30 Pero el GABA no franquea fácilmente la barrera he-
mato-encefálica y no penetra, por lo tanto, en el sistema
nervioso central después de administración oral o parenteral
(cfr VAN GELDER, N.M., J. of Neurochem. 12, 239-244 (1965)).

1 La solicitante ha sintetizado una familia de productos ori-
 ginales, que se pueden considerar como poseedores de una ac-
 5 tividad "GABA mimética"; estos compuestos son capaces de pe-
 netrar directamente en el cerebro, aportando a éste los me-
 10 dios de defensa necesarios para la lucha contra el desencadenamiento o propagación de crisis epilépticas, cuando se
 los administra por las vías usuales (oral, endorrectal o pa-
 renteral).

La presente invención tiene, así, por objeto nuevos
 10 derivados α -fenil-bencilidénicos de los aminoácidos, que res-
 ponden a la fórmula general (I) así como al método de prepa-
 ración de estos compuestos y a los medicamentos que los con-
 tienen a título de principio activo

15

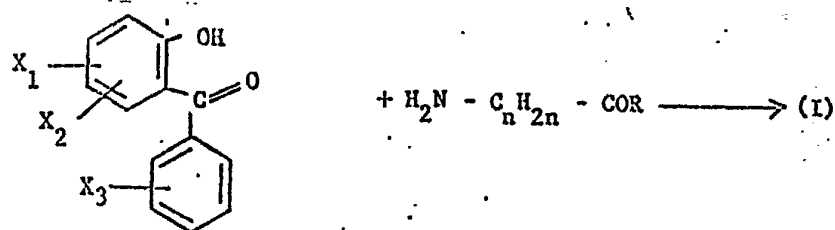


20

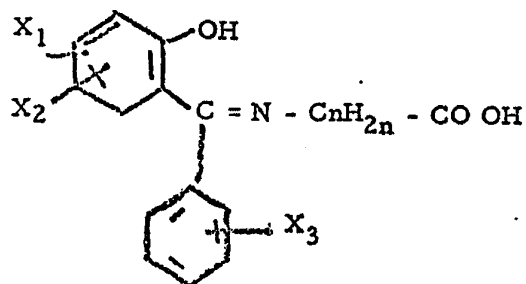
En la fórmula (I), X_1 , X_2 y X_3 , que son idénticos
 o diferentes, representan cada uno de ellos, independiente-
 25 mente uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno, es-
 pecialmente cloro o flúor, o bien un radical o metoxi, n re-
 presenta un número entero, por lo menos igual a 1 y, como má-
 ximo, igual a 10, y R representa un radical hidroxilo, OH,
 30 NH_2 , $NH(CH_2)_3-COOH$, $-NH(CH_2)_3-COOM$, (representando M un áto-
 mo de metal alcalino, en particular sodio), $NH(CH_2)_3-COOC_2H_5$,

1 NH-cicloalcohilo, NH-fenilo, NH-bencilo (pudiendo llevar el
 radical bencilo uno o varios substituyentes escogidos entre
 los átomos de halógeno y el radical trifluorometilo), NH-al-
 5 cohilo, N-(alcohilo)₂, N-(alcohilo)-(bencilo) teniendo los
 radicales alcohilos lineales o ramificados, de 1 a 4 átomos
 de carbono, teniendo los radicales cicloalcohilo de 3 a 6
 átomos de carbono, a excepción del compuesto para el cual
 X₁ = X₃ = H, X₂ = 5-Cl, n = 1 y R = OH. Los compuestos de la
 10 invención son utilizables en terapéutica humana y veterina-
 ria, a consecuencia de su actividad sobre el metabolismo ce-
 rebral.

Se les puede preparar por aplicación de métodos co-
 nocidos y, especialmente, según el esquema de reacción si-
 guiente:

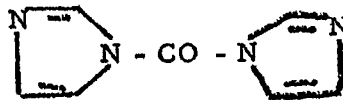


25 teniendo los símbolos el mismo significado que en la fórmula
 (I). Igualmente, se pueden preparar las amidas a partir del
 ácido correspondiente, por reacción entre el ácido



1

el carbonil-diimidazol,

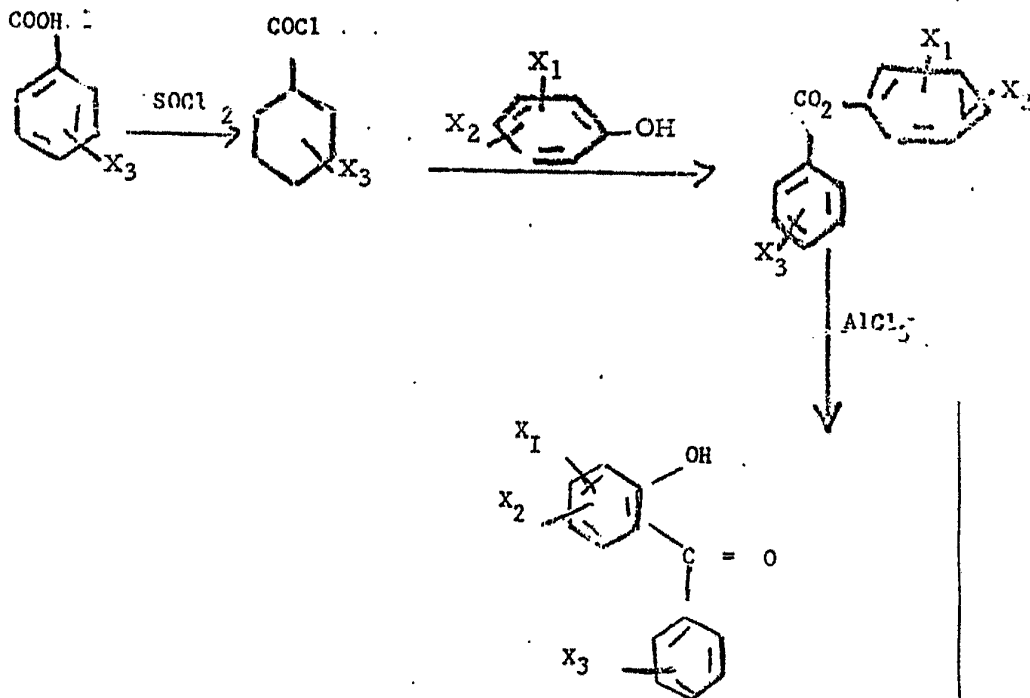


5

y la correspondiente amina RH.

Las benzofenonas de partida se preparan a partir del ácido benzoico correspondiente según esquema de reacción siguiente:

10



15

20

25

30

Esta reacción se realiza, ventajosamente, en el seno de un disolvente polar, tal como un alcohol o un glicol, en particular metanol o etanol que pueden contener un poco

1 de agua, a una temperatura comprendida entre 10° y la tempe-
ratura de ebullición del disolvente y en presencia de un me-
tal alcalino, de un alcoholato de metal alcalino o de un hi-
dróxido de metal alcalino, o de una base hidroxil-amonio cua-
5 ternario, como el Tritón B.

Los ejemplos no limitativos siguientes, ilustran la realización de la invención.

Ejemplo 1 - N-(α -fenil-fluoro-5-hidroxi-2-bencilidenil)-

amino-4-butirato de sodio \square (I); $X_1 = 5-F$, $X_2 =$

10 $X_3 = H$, $n = 3$, $R = ONa$; número de código: SL-D.0107

Se disuelven 5 g de ácido amino-4-butírico y 11,5 g de hidroxil-2-fluoro-5-benzofenona, en 500 ml de etanol, y se añaden 10 ml de metilato sódico 0,3 N. Se obtiene una solución límpida que se evapora bajo presión reducida. El re-
15 siduo se disuelve en agua y se precipita, en forma de aceite, el ácido N-(α -fenil-fluoro-5-hidroxi-2-bencilidenil)-amino-4-butírico, por adición de ácido cítrico 0,1 N hasta pH 4. Este ácido se purifica por disolución en alcohol, por evaporación y cristalización en éter de petróleo. Se recogen de él
20 10,2 g (rendimiento = 70%). Funde a 101°.

Este ácido se transforma en su sal sódica de la manera siguiente:

A 9,8 g de ácido disueltos en 500 ml de etanol absoluto se añaden 10,3 ml de una solución 3,14 N de metilato sódico. La solución obtenida se evapora hasta sequedad y el re-
25 siduo se filtra, por arrastre con éter, sobre frita de vidrio. Se filtra con succión y se seca en un secador a vacío.

Se obtienen así 10,3 g (rendimiento = 98%) de N-(α -fenil-fluoro-5-hidroxi-2-bencilidenil)-amino-4-butirato sódico, que se descompone sensiblemente a 250°.

30

Análisis:

Calculado % :	C 63,16	H 4,68	N 4,33	Na 7,11
Encontrado % :	63,09	4,67	4,28	7,14
	63,06	4,65	4,33	-

Los espectros I.R. y de resonancia magnética nuclear han confirmado la estructura del compuesto.

Ejemplo 2 - N- α -(fluoro-3-fenil)-fluoro-5-hidroxi-2-bencilidenil]-amino-4-butirato sódico (I) : $X_1 = 5-F$, $X_2 = H$, $X_3 = 3-F$; R = ONa; n = 3; número de código : SL-D.0447.

Por un método en todo similar al descrito en el Ejemplo 1, se obtienen sucesivamente:

el ácido N- α -(fluoro-3-fenil)-fluoro-5-hidroxi-2-bencilidenil]-amino-4-butírico, con un rendimiento de 42,2%, punto de fusión = 84,5 - 85,5°. y la correspondiente sal sódica, con un rendimiento de 85,3%; punto de fusión: 202° (descomposición)

Análisis:

Calculado % (con 1,08% de agua)	C 59,18	H 4,21	N 4,06	F 11,00	Na 6,67
Encontrado % :	59,26	4,32	3,96	10,67	6,80
	59,24	4,32	3,91	10,75	-

Los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear han confirmado la estructura del compuesto.

Ejemplo 3 - N- α -(fluoro-4-fenil)-fluoro-5-hidroxi-2-bencilidenil]-amino-4-butirato sódico. (I) ; $X_1 = 5-F$, $X_2 = H$, $X_3 = 4-F$, n = 3, R = ONa; número de código : SL-D.0457.

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se introducen 5,2 g (0,0505 moles) de ácido amino-4-butírico, 2,0 g (0,0505 moles) de hidróxido sódico pulverizado, y 12 g

1 (0,0512 moles) de difluoro-5,4'-hidroxi-2-benzofenona. Se
añaden 300 ml de etanol y algunas gotas de agua para solubi-
lizar el conjunto. Después, se evapora bajo presión reducida
5 a 30°. Se obtiene un sólido de color amarillo anaranjado, que
se disuelve en 2 litros de agua y se acidifica hasta pH 4 me-
diante ácido cítrico. El precipitado pastoso obtenido se re-
coge con 4 litros de éter. Se seca y concentra la solución
10 etérea. Se obtiene así un aceite de color naranja que cris-
taliza por trituración con éter de petróleo. Una recristali-
zación en ciclohexano proporciona el ácido N- α -(fluoro-4-
fenil)-fluoro-5-hidroxi-2-bencilidenil- γ -amino-4-butírico,
punto de fusión 89,5-90°, con un rendimiento de 52,5%.

La sal sódica de este ácido se prepara según el mé-
todo descrito en el ejemplo 1. Se obtiene ésta con un rendi-
15 miento de 85,7%. Funde a 231° (descomposición).

Análisis:

Calculado % (con 2,05% de agua)	:	C 58,60	H 4,28	N 4,02	F 10,90	Na 6,60
Encontrado % :		59,07	4,33	3,93	10,69	-
		58,97	4,27	3,93	10,87	6,28

Los espectros infrarrojos y de resonancia magnética
nuclear han confirmado la estructura de este compuesto.

25 Ejemplo 4 - N- α -(cloro-3-fenil)-Fluoro-5-hidroxi-2-bencil-
denil- γ -amino-2-acetamida \square (I) ; X₁ = 5-F, X₂ = H, X₃ = 3-Cl;
n = 1, R = NH₂; número de código : SL-D.0397.

A una suspensión agitada de 2,34 g (0,021 moles) de
glicinamida en 200 ml de metanol, se añaden 6,73 ml de meti-
lato sódico, 3,14 N (0,021 moles) y 200 ml de metanol. Se
30 agita durante 10 minutos y se añaden aproximadamente 5 ml de
agua, se continúa la agitación después, hasta disolución to-

1 tal. Se introducen entonces 5,5 g (0,022 moles) de cloro-3'-
fluoro-5-hidroxi-2-benzofenona y se evapora hasta sequedad
bajo presión reducida.

5 El residuo se recoge con 200 ml de éter y 200 ml
de metanol, y se evapora de nuevo bajo presión reducida. Es-
ta operación se vuelve a comenzar varias veces. La N-(α -
(cloro-3-fenil)-fluoro-5-hidroxi-2-bencilidenil)-amino-2-
acetamida se cristaliza finalmente por trituración con éter
de petróleo. Se recogen 4,1 g de ella, es decir un rendimien-
10 to de 63,2%. El compuesto funde a 160°.

Análisis:

	Calculado % (con 0,22% de agua)	C 58,61	H 3,95	N 9,11
15	Encontrado % :	58,47	4,15	9,09
		58,44	4,05	-

Los espectros infrarrojos y de resonancia magnéti-
ca nuclear han confirmado la estructura del compuesto.

20 Ejemplo 5 - N-(α -fenil-hidroxi-2-bencilidenil)-amino-11-un-
decanoato de sodio \square (I) ; $X_1 = X_2 = X_3 = H$; $n = 10$; $R = ONa$
número de código SL-D.0757.

Según el método descrito en el Ejemplo 1, se obtie-
nen sucesivamente:

25 el ácido N-(α -fenil-hidroxi-2-bencilidenil)-amino-11-undeca-
noico, punto de fusión 74,5 - 75,5° y su sal sódica, punto
de fusión 236 a 240°. (descomposición).

Análisis:

	Calculado % :	C 71,44	H 7,49	N 3,47	Na 5,70
30	Encontrado % :	71,75	7,37	3,29	5,65
		71,57	7,55	3,48	-

1 Los espectros infrarrojos y de resonancia magnética nuclear han confirmado la estructura del compuesto.

5 La Tabla I proporciona las fórmulas y las características de cierto número de otros compuestos de fórmula general (I) preparados siguiendo los métodos de los Ejemplos 1 a 5, o variantes menores de los métodos que allí se describen. En todos los casos, los análisis y espectros han confirmado la estructura de los productos obtenidos.

10 Ejemplo 6 - α -(cloro-4-fenil)-fluoro-5-hidroxi-2-bencilidenil-7-amino-4-butiramida

($X_1 = 5-F$, $X_2 = H$, $X_3 = 4-Cl$, $n = 3$, $R = NH_2$); número de código SLE-002.

15 A una solución agitada, a 0°, de 42 g (0,125 moles) de ácido α -(cloro-4-fenil)-fluoro-5-hidroxi-2-bencilidenil-7-amino-4-butírico en 130 ml. de THF anhidro, se añaden, en porciones, en 10 minutos, 22,3 g (0,1375 moles) de carbonil-diimidazol del 95%, y se agita en frío durante 15 minutos y, después, a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución obtenida se añade, gota a gota y agitando, a 800 ml
20 de amoníaco líquido. Se agita hasta evaporación total.

25 El aceite residual se recoge en 500 ml de cloroformo, se lava con agua, con agua bicarbonatada, y con agua. Se seca sobre sulfato magnésico en presencia de carbón vegetal. Se filtra y se evapora hasta sequedad el filtrado. Se obtiene un aceite que cristaliza por trituración en éter de petróleo. Se le arrastra sobre frita de vidrio con éter de petróleo, se lava con éter de petróleo y se seca por succión al máximo. Se recrystaliza en una mezcla de ciclohexano-tolueno (1/1) con tratamiento con carbón vegetal. Se seca bajo vacío
30 en secador, calentando a 60°.

1

Peso obtenido : 28 g Rendimiento : 67 %

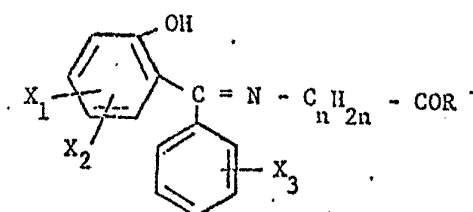
Punto de fusión : 133-135° (Tottoli)

Análisis:	C	H	N	Cl	F
Calculado % :	60,99	4,82	8,37	10,59	5,67
Encontrado % :	60,91	4,83	8,36	10,84	5,74
	60,97	4,78	8,26	10,73	5,76

5

Tabla I

10



15

Ejemplos 7 a 53

20

Número de código	X ₁	X ₂	X ₃	n	R	Características
SL-C.227	H	H	H	3	ONa	P.F. = 218° P.F. del ácido = 128°
SL-D.005	5-Cl	H	H	3	ONa	P.F. = 239-42° (desc.) P.F. del ácido = 133-4°
SL-D.006	H	H	H	4	ONa	P.F. = 206° P.F. del ácido = 170-171°
SL-D.007	H	H	H	1	ONa	P.F. > 260° P.F. del ácido = 170°
SL-D.016	5-F	H	3-Cl	3	ONa	P.F. > 260° P.F. del ácido = 100°

30

	Número de código	X ₁	X ₂	X ₃	n	R	Características
1	SL-D.017	5-F	H	2-F	3	ONa	P.F. > 280° P.F.del ácido = 90°
5	SL-D.019	H	H	H	2	ONa	P.F. = 240°(descomp) P.F.del ácido=185-6°
	SL-D.026	5-CH ₃	H	H	3	ONa	P.F.=239-240° P.F.del ácido=120°
10	SL-D.027	5-F	H	2-Cl	3	ONa	P.F.=228-30° El ácido es un aceite
	SL-D.029	5-F	H	2-CH ₃	3	ONa	P.F.> 260°(descomp)
15	SL-D.037	H	H	H	1	NH ₂	P.F. = 140°
	SL-D.038	5-Cl	H	2-F	3	ONa	P.F.=230°(descomp) P.F.del ácido= 96°
20	SL-D.046	H	H	2-F	3	ONa	P.F.=178-9° P.F.del ácido 96,5- 97,5°
	SL-D.053	5-CH ₃	H	2-F	3	ONa	P.F.> 260° (descomp)
25	SL-D.054	5-F	H	H	10	ONa	P.F. =230°(descomp) P.F.del ácido= 79°
	SL-D.055	5-F	H	3-F	1	NH ₂	P.F.=129,5-131°
30	SL-D.059	5-F	H	H	5	ONa	P.F.=236°(descomp) P.F.del ácido=129- 130°

	Número de código	X ₁	X ₂	X ₃	n	R	Características
1	SL-D.074	H	H	H	5	ONa	P.F.=210-12°(descomp) P.F.del ácido=123-4°
5	SL-D.078	H	H	2-Cl	3	ONa	P.F.=230°-5° P.F.del ácido=93-94°
	SL-D.083	5-F	H	H	1	NH ₂	P.F.=127-128°
10	SL-D.100	H	H	H	7	ONa	P.F.=221-4°(descomp) P.F.del ácido=92-93°
	SL-D.102	5-F	H	4-Cl	3	ONa	P.F.=231-6°(descomp) P.F.del ácido=91,5-93°
15	SL-D.106	5-F	H	H	4	ONa	P.F.=300°(descomp) P.F.del ácido=178°
	SL-D.107	4-OCH ₃	H	H	3	ONa	P.F.=200-200,5° P.F.del ácido=134,5-135°
20	SL-D.118	4-OCH ₃	H	4-Cl	3	ONa	P.F.=175-180°(descomp) P.F.del ácido=122-123°
	SL-D.136	5-CH ₃	H	2-Cl	3	ONa	P.F.=244-245°(descomp) P.F.del ácido=85-87°
25	SL-D.138	4-CH ₃	5-Cl	H	3	ONa	P.F.=240-245°(descomp) P.F.del ácido=123,5-124°
	SL-D.166	5-F	H	4-F	3	NH ₂	P.F.=146,5-148°
30	SL-D.167	5-F	H	H	3	NH ₂	P.F.=144°

1

5

10





15

20

25

30

Número de código	X ₁	X ₂	X ₃	n
SL-D.168	5-F	H	H	3
SL-D.179	5-F	H	4-F	3
SL-D.207	5-F	H	4-F	3
SL-D.146	4-Br	H	H	3
SL-D.157	4-Cl	H	H	3
SL-D.156	5-F	H	3-CH ₃	3
SLE-002	5-F	H	4-Cl	3
SLE-009	5-F	H	H	3
SLE-010	5-F	H	H	3
SLE-011	5-F	H	H	3
SLE-012	5-F	H	H	3

R	Características
$\begin{array}{c} \text{-NH(CH}_2\text{)}_3\text{-COO} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	P.F. = 92°
$\begin{array}{c} \text{-NH(CH}_2\text{)}_3\text{-COO} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	P.F. = 107-108°
$\begin{array}{c} \text{NH(CH}_2\text{)}_3 \\ \swarrow \\ \text{COONa} \end{array}$	P.F. = 109-116° P.F. del ácido: 99-100,5°
ONa	P.F. = 220-227° (descomp) P.F. del ácido = 119-120,5°
ONa	P.F. = 224-232° (descomp) P.F. del ácido = 115,5-116,5°
ONa	P.F. > 260° (descomp) P.F. del ácido = 107,5-108,5°
-NH ₂	P.F. = 133-135°
-NH- 	P.F. = 154°
-NH- 	P.F. = 127°
-NH- 	P.F. = 124°
-NH- 	P.F. = 178°

1

5

10



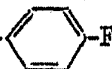
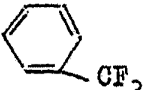
15

20

25

30

Número de código	X ₁	X ₂	X ₃	n
SLE-013	5-F	H	H	3
SLE-015	5-F	H	H	3
SLE-022	5-F	H	H	3
SLE-023	5-F	H	H	3
SLE-030	5-F	H	H	3
SLE-031	5-F	H	H	3
SLE-085	5-F	H	H	$\begin{array}{c} \text{C}_n\text{H}_{2n} = \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$
SLE-086	5-F	H	2-Cl	3
SLE-091	5-F	H	3-Cl	3
SLE-117	5-F	H	H	3
SLE-118	5-F	H	H	3
SLE-134	5-F	H	H	3

R	Características
-NH-CH ₂ - 	P.F. = 99°
-N $\begin{cases} \text{H} \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	P.F. = 114°
-N $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	P.F. = 118°
-N $\begin{cases} n\text{C}_4\text{H}_9 \\ n\text{C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	P.F. = 55-56°
-NH- 	P.F. = 117°
-NH-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	P.F. = 136°
ONa	Acido = 85-86° P.F. = 237-240° (descomp)
-NH ₂	P.F. = 110-111,5°
-NH ₂	P.F. = 118-119°
-NH-CH ₂ - 	P.F. = 106-107°
-N $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{- \end{cases}$	líquido
-NH-CH ₂ - 	P.F. = 113,5-114,5°

1 Los compuestos de la invención han sido sometidos a una serie de ensayos farmacológicos, que han revelado sus interesantes propiedades.

5 I - Toxicidad aguda en el ratón

Los compuestos de la invención y las sustancias de referencia, han sido administradas a ratones CD₁, por vía intraperitoneal. Se ha determinado gráficamente la dosis letal - 50% (DL₅₀). Se anota el número de animales muertos 48 horas después de la administración intraperitoneal.

10 Los resultados se recogen en la Tabla II

II.- Actividad GABA-mimética de los compuestos (I)

15 Esta actividad se demuestra por el antagonismo frente a convulsiones inducidas por la bicuculina en el ratón. Se ha utilizado el método experimental de Curtis, D.R. y colaboradores, Brain Res, 1971, 33, 57 y Pérez de la Mora, W., Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 2635.

20 La bicuculina es un bloqueador relativamente selectivo de los selectores GABA-minérgicos post-sinápticos, y sus efectos convulsivantes y letales son contrarrestados por los compuestos que elevan la concentración cerebral de GABA o que poseen una actividad GABA-mimética.

25 Se han valorado las dosis activas al 50% (DA 50), dosis que protegen al 50% de los animales contra el efecto de la bicuculina, de las sustancias estudiadas. Los resultados se presentan en la Tabla II

TABLA II

PRODUCTOS	DL 50 intraperitoneal, ratones, mg/kg	Anti Bicuculina DA 50 intraperitoneal, mg/kg
SI 74 227	975	500
30 75 005	350	120

	PRODUCTOS	DL 50 intraperitoneal, ratones, mg/kg	Anti Bicuculina DA 50 intraperitoneal, mg/kg
1			
5	75 006	700	250
	75 010	600	125
	75 017	525	175
	75 019	850	425
	75 027	375	125
	75 029	475	250
10	75 037	1350	200
	75 038	345	115
	75 044	850	250
	75 045	650	125
	75 046	675	225
15	75 050	860	300
	75 053	600	125
	75 054	300	130
	75 059	800	200
	75 074	750	300
20	75 075	210	100
	75 078	350	110
	75 083	650	175
	75 100	600	300
	75 102	500	65
25	75 106	600	120
	75 107	950	450
	75 118	525	225
	75 136	350	110
30	75 166	> 2000	180
	75 167	> 2000	100
	75 168	975	500

PRODUCTOS	DL 50 intraperitoneal, ratones, mg/kg	Anti Bicuculina DA 50 intraperitoneal, mg/kg
SL 76 002	900	65
76 010	1250	250
76 011	> 2000	365
76 012	> 2000	500
76 013	> 2000	200
76 022	1400	350
76 023	1700	300
76 030	> 2000	200
76 031	> 2000	500
76 085	340	170
76 086	235	50
76 091	600	300
GABA	> 4000	> 4000
CETYL-GABA	470	60
PIRACETAM	> 4000	500

Los compuestos de la invención que son muy activos como anticonvulsivos y poco tóxicos, poseen por lo tanto un gran interés terapéutico en medicina humana y veterinaria, en los diferentes tipos de epilepsias.

La invención comprende, por consiguiente, todas las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos (I) como principios activos, en asociación con todos los excipientes apropiados para su administración, en particular por vía oral o parenteral. Estas composiciones farmacéuticas pueden igualmente contener otras sustancias medicamentosas, con las cuales los compuestos (I) sean farmacológicamente y terapéuticamente compatibles.

1 Para la administración por vía oral, se utilizan
todas las formas usuales apropiadas a esta vía, tales como
comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina, cápsulas, sellos,
5 soluciones o suspensiones bebibles, pudiendo variar el peso
unitario de principio activo entre 1 y 40 mg, y la posología
cotidiana entre 5 y 400 mg.

 Para la administración por vía parenteral, se uti-
lizan soluciones preparadas previamente o en el momento de
la administración, tamponadas a un pH fisiológico. Estas so-
10 luciones contienen, en un volumen de 1 a 5 ml, de 0,5 a 10
mg de principio activo. En la práctica, se las reparte en am-
pollas de un contenido de 1 a 5 ml, para su administración
por medio de inyección intramuscular o intravenosa, o para
administración por infusión intravenosa lenta. La dosis coti-
15 diana por vía parenteral puede variar entre 2 y 100 mg.

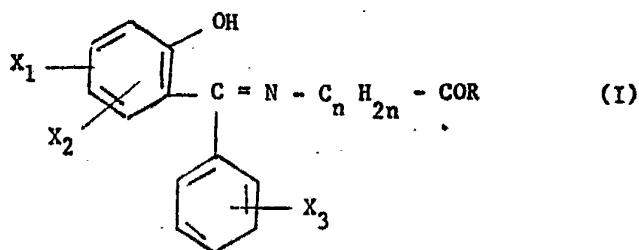
20 REIVINDICACIONES

25 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años son los que se recogen
en las reivindicaciones siguientes:

30 1ª.- Procedimiento de preparación de derivados α -fe-
nil-bencilidénicos de aminoácidos que responden a la fórmula

1 general

5



10

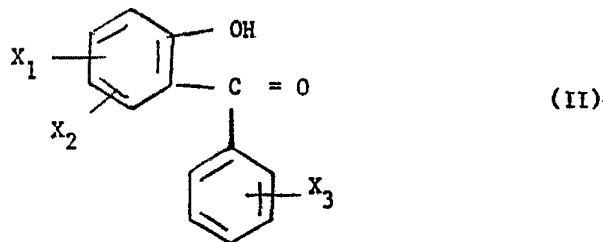
en la cual, X_1 , X_2 y X_3 que son idénticos o diferentes, representan cada uno, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno, principalmente cloro o flúor, o bien un radical metilo o metoxi, n representa un número entero al menos igual a 1 y como máximo igual a 10, y R representa un radical hidroxilo, OH, NH_2 , $NH(CH_2)_3-COOH$, $-NH(CH_2)_3COOM$, (representando M un átomo de metal alcalino, en particular sodio), $NH(CH_2)_3-COOC_2H_5$, NH-cicloalcoholo, NH-fenilo, NH-bencilo (pudiendo el radical bencilo llevar uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno y el radical trifluorometilo), NH-alcoholo, N-(alcoholo) $_2$, N-(alcoholo)-(bencilo), radicales alcoholo lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, con excepción del compuesto para el cual $X_1 = X_3 = H$, $X_2 = 5-Cl$, $n = 1$ y $R = OH$, estando caracterizado el procedimiento porque se hace reaccionar una benzofenona de fórmula.

15

20

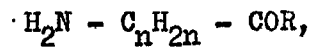
25

30



pey

1 con un compuesto de fórmula (III):



5 teniendo los símbolos X_1 , X_2 , X_3 , R y n los significados indicados anteriormente, y si se desea, cuando se obtiene el ácido (R = OH), se pueden preparar los otros compuestos haciendo reaccionar este ácido con el carbonildiimidazol y la amina correspondiente RH (Siendo R distinto de OH y OM).

10 2ª.- Procedimiento de preparación de derivados α -fenil-bencilidénicos de aminoácidos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 07.10.1976

P.A.

20 **Fernando de Elizabete**
Por Poder.

25

30

VAT.-

21