

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	478070	10 AI
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	26.2.79	

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

PATENTE DE INVENCION

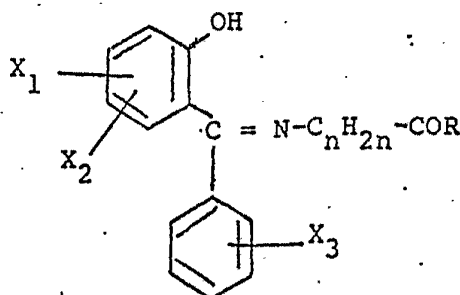
50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
78/05578	27.2.78	Francia
78/20940	13.7.78	"
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C 119/14	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS BENZILIDENICOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
SYNTHELABO		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1, avenue de Villars, 75341 París Cedex 07, Francia		
75 INVENTOR (ES)		
Jean Pierre Kaplan y Bernard, Michel Raizon		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 71.104)

IRG

POOR  
QUALITY

1 La presente invención se refiere a derivados benzilidénicos, su preparación y su aplicación en terapéutica.

5 En su patente española 450.300 la firma Solicitante ha descrito los compuestos que responden a la fórmula:



10 en la cual

15  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$ , que son idénticos o diferentes, representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno, particularmente el cloro o el 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,

20  $R$  representa un radical hidroxilo,  $OH$ ,  $NH_2$ ,  $NH(CH_2)_3-COOH$ ,  $-NH-(CH_2)_3-COOM$  (representando  $M$  un átomo de metal alcalino, en particular el sodio),  $NH-(CH_2)_3-COOC_2H_5$ ,  $NH$ -cicloalcohilo,  $NH$ -fenilo,  $NH$ -bencilo (pudiendo llevar el radical bencilo un sustituyente seleccionado entre los átomos de halógeno y el radical trifluorometilo),  $NH$ -alcohilo, 25  $N$ -(alcohilo) $_2$ ,  $N$ -(alcohol)-(bencilo),

1

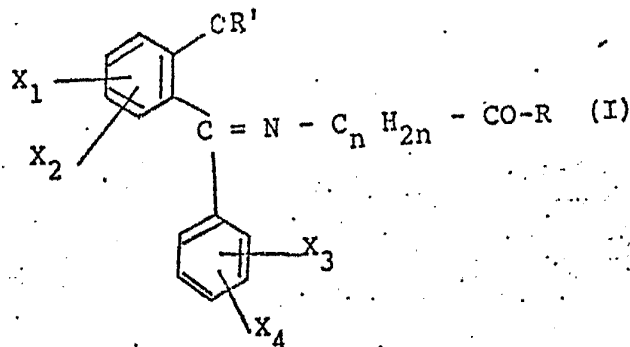
teniendo los radicales alcohilo lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono, y teniendo los radicales cicloalcohilo de 3 a 6 átomos de carbono,

5

con la excepción del compuesto para el cual  $X_1 = X_3 = H$ ,  $X_2 = 5-Cl$ ,  $n = 1$  y  $R = OH$ .

Los compuestos de la presente solicitud de patente responden a la fórmula (I)

10



15

en la cual

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $X_4$  representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical  $CH_3$ ,  $CH_3O$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $C(CH_3)_3$  ó  $CH_3CO-NH$ ;

20

$n$  representa un número entero comprendido entre 1 y 10;

$R$  es un radical  $OH$ ,  $OH$  ( $M =$  metal alcalino),  $NH_2$ ,  $NH$ -cicloalcohilo,  $NH$ -fenilo,  $NH$ -bencilo,  $NH$ -alcohilo,  $N$ -(alcoholo) $_2$ ,  $N$ -(alcoholo)-(bencilo), y

25

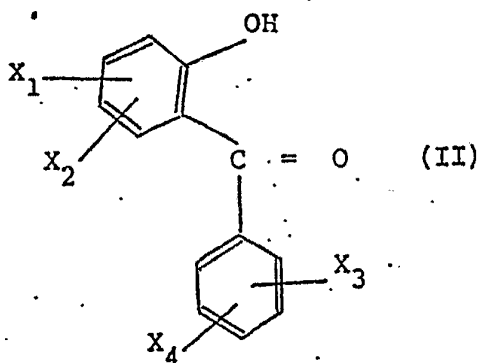
$R'$  representa un átomo de hidrógeno o un alcohilo, teniendo los alcohilos de 1 a 4 átomos de carbono,

con la excepción de los compuestos en los cuales  $R' = H$

1 cuando  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son cada uno independientemente el uno del otro H, Hal,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$  y  $X_4 = \text{H}$  y del compuesto para el cual  $\text{R}' = \text{H}$ ,  $X_1 = X_3 = X_4 = \text{H}$ ,  $X_2 = \text{Cl-5}$ ,  $n = 1$  y  $\text{R} = \text{OH}$ .

5 Un grupo de compuestos preferidos está constituido por aquéllos en los que  $\text{R} = \text{OH}$ ,  $\text{OMe}$  ó  $\text{NH}_2$  cuando  $n$  es 3.

Según la invención, se preparan los compuestos por reacción entre una cetona de fórmula (II)

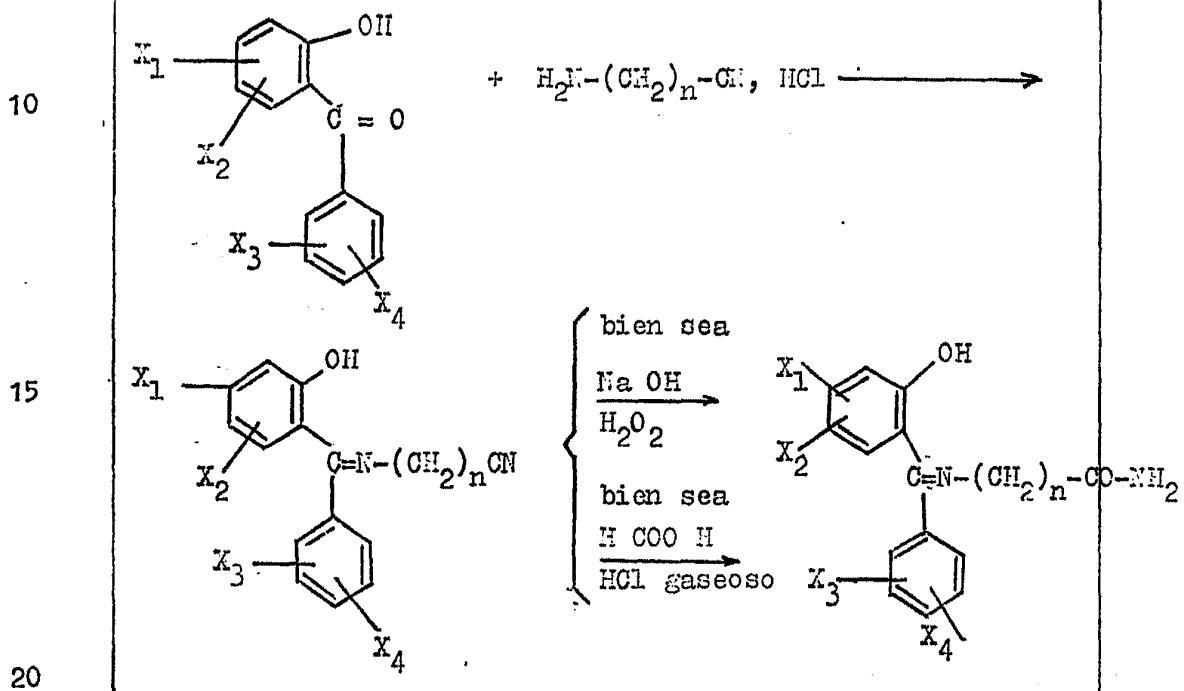


y un compuesto de fórmula (III),  $\text{NH}_2 - \text{C}_n\text{H}_{2n} - \text{CO-R}$  (III) en forma de base o de clorhidrato, y si se desea, se alcoholan a continuación los compuestos (I) obtenidos en los cuales  $\text{R}' = \text{H}$ .

20 La reacción se efectúa en un disolvente alcohólico tal como el metanol o el etanol, a una temperatura que va desde  $10^\circ\text{C}$  a la temperatura de ebullición del disolvente, en presencia de un metal alcalino o de un alcoholato de metal alcalino.

25 Una variante de preparación de los compuestos (I)

1 en los cuales  $R' = H$  y  $R$  es  $NH_2$  consiste en hacer reaccionar  
 una hidroxibenzofenona de fórmula (II) con un compuesto  
 $H_2N-(CH_2)_n-CN.HCl$  (compuesto intermedio obtenido durante  
 la preparación del compuesto (III) de fórmula  $H_2N-(CH_2)_n-$   
 5  $-CO-NH_2$ ), y efectuar después una solvolisis del nitrilo  
 (IV) obtenido por condensación según el esquema de reacción  
 siguiente:



Los compuestos de partida (III) y su preparación se han descrito ya en la bibliografía.

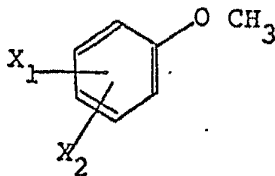
Las cetonas (II) de partida se preparan

1) sea a partir de los compuestos

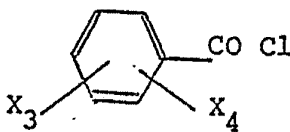
25

06029

1

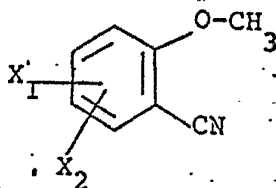


5 por reacción con un compuesto:

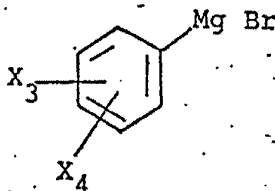


10 y luego se desmetila el compuesto intermedio obtenido con cloruro de aluminio o tricloruro de boro;

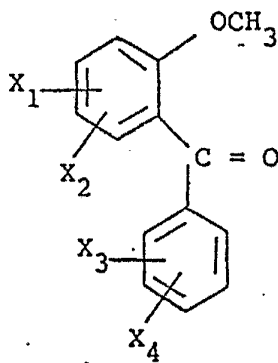
2) sea a partir de los compuestos



15 que se hace reaccionar con un compuesto



20 y se hidroliza el compuesto intermedio para obtener un compuesto



25

06029

1 que se desmetíla para dar el compuesto (II) con ayuda de  
cloruro de aluminio o de tricloruro de boro.

5 Las cetonas (II) son nuevas con excepción de aqué-  
llas para las cuales  $X_1, X_2, X_3$  son cada uno, independien-  
temente el uno del otro, H, Hal,  $CH_3$ ,  $CH_3O$ ,  $C(CH_3)_3$  cuando  
 $X_4 = H$ .

Las cetonas (II) nuevas forman parte de la inven-  
ción.

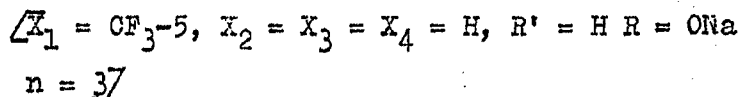
10 La preparación de las cetonas (II) se ilustra en  
los ejemplos de preparación de los compuestos finales (I).

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Los análisis y espectros IR y RMN confirman la es-  
tructura de los compuestos.

15 En la presente solicitud de patente se ilustran  
igualmente varios compuestos que responden a la fórmula ge-  
neral de la patente anterior (compuestos 24 a 47).

Ejemplo 1 N- $\alpha$ -fenil-hidroxi-2-trifluorometil-5-bencil-  
denil-7-amino-4-butirato de sodio.



20

1. Hidroxi-2-trifluorometil-5-difenil-metanona.

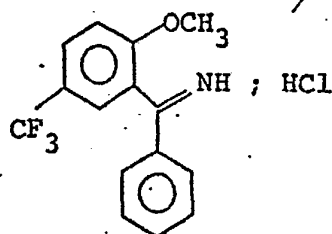
25

1.1 En un matraz de tres bocas de 250 ml, provisto de re-  
frigerante ascendente y de una ampolla de bromo, se intro-  
ducen 1,68 g de magnesio (0,0691 moles), 25 ml de éter an-  
hidro y un cristal de yodo. Se lleva a reflujo y se intro-

06029

1 ce aproximadamente 10% de una solución de 19,52 g de bromo-  
benceno (0,1243 moles) en 30 ml de éter anhidro. Cuando la  
reacción está francamente en marcha, se introduce el resto  
a fin de mantener el reflujo. Después de la introducción, se  
5 lleva a reflujo hasta desaparición total del magnesio. A  
continuación, se introducen, a fin de mantener el reflujo,  
9,5 g (0,0472 moles) de metoxi-2-trifluorometil-5-benzoni-  
trilo en 80 ml de éter anhidro y luego se calienta durante  
4 horas a la temperatura de reflujo. A continuación se hidro-  
10 liza en frío y bajo nitrógeno con 40 ml de HCl 2N. Se forma  
un precipitado que se filtra, se lava con éter y se seca. Se  
trata del clorhidrato de la imina

15



20

Se toma este clorhidrato con 50 ml de tolueno y 50 ml de  
H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 25%, y se lleva durante 8 horas a la temperatura  
de reflujo. Se decanta entonces la fase orgánica, se lava  
varias veces con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se  
evapora el tolueno. Se obtiene la metoxi-2-trifluorometil-  
-5-difenil-metanona.

25

P. eb. 0,07 = 170°C.

06029

1 1.2 En un matraz de reacción de 250 ml. se introducen 2,8  
g (1/100 moles) de metoxi-2-trifluorometil-5-difenil-metano-  
na, 100 ml de cloruro de metileno y se enfría a  $-60^{\circ}\text{C}$ . Se  
5 introducen luego 10 g de tricloruro de boro y se agita a  
continuación 1 hora a la temperatura ambiente. Se vierte en  
1,5 litros de agua helada, se añaden 250 ml de cloruro de me-  
tileno, se agita, se decanta la fase orgánica, se lava 2 ve-  
ces con agua, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora  
el disolvente.

10 Se obtienen cristales de color amarillo claro que  
se recrystalizan en éter de petróleo con tratamiento por  
carbón vegetal. Se obtiene la hidroxí-2-trifluorometil-5-  
-difenil-metanona que funde a  $84-85^{\circ}\text{C}$ .

15 2. N- $\alpha$ -fenil-hidroxí-2-trifluorometil-5-bencilidenil-  
-amino-4-butirato de sodio.

En un matraz de fondo redondo de 1 litro, se intro-  
ducen 1,15 g de ácido amino-4-butírico al 97%, 300 ml de me-  
tanol y 0,62 g de metilato de sodio y se agita durante 2 a  
3 minutos. Se introducen entonces 2,8 g de hidroxí-2-trifluo-  
rometil-5-difenilmetanona y 300 ml de etanol. Se evapora a  
20 la presión atmosférica ( $100^{\circ}\text{C}$ ), Se evapora finalmente la to-  
talidad del disolvente (a vacío), se enfría el residuo y se  
disuelve en 1 litro de agua fría. Se acidifica a  $\text{pH}=4$  con  
ácido cítrico, se extrae con cloroformo, se seca la fase  
clorofórmica sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora el cloro-

1 fomo. Se obtiene un aceite que cristaliza en éter de pe-  
tróleo. Se filtra, se filtra seguidamente con succión, se  
lava con éter de petróleo, se filtra de nuevo con succión  
5 y se recrystaliza en éter con tratamiento por carbón vege-  
tal. Se obtiene el ácido que funde a 154-155°C. Se disuel-  
ven 2,5 g de ácido en 150 ml de metanol, y se añaden 0,38 g  
de metilato de sodio. Se evapora a sequedad y se obtiene la  
sal de sodio que se seca 1 hora a 80°C en desecador.

P.F. 216-217°C.

10 Ejemplo 2  $R-\sqrt{x}$  -(dicloro-2',4'-fenil)-cloro-5-hidroxi-2-  
-bencilidenil/]-amino-4-butiramida.

$\sqrt{x_1} = \text{Cl-5}; X_2 = \text{H}; X_3 = \text{Cl-2}'; X_4 = \text{Cl-4}'$ ;

$R = \text{NH}_2; R' = \text{H}; n = 3$

1. Hidroxi-2-tricloro-2',4',5-difenilmetanona.

15 1.1 A una solución agitada y llevada a la temperatura de  
reflujo de 25,7 g de p-clorofenol y de 30,3 g de trietila-  
mina en 1,2 litros de éter, se añade lentamente una solu-  
ción etérea de cloruro de dicloro-2,4-benzoilo. Se calien-  
ta luego a la temperatura de reflujo, agitando durante 3  
20 horas y se dejan los productos en contacto durante la noche.  
Se filtra el precipitado de  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$  y se lava con éter. La  
fase orgánica se lava con agua, con agua bicarbonatada y  
con agua nuevamente. Se seca sobre  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se  
concentra a las tres cuartas partes aproximadamente. Pre-  
cipita el dicloro-2,4-benzoato de p-clorofenilo. Se enfría  
25

1 de nuevo, se filtra, se filtra con succión y se seca en desecador calentando a 60°C.

F.P. = 124-125°C

5 1.2 Se calientan 35,5 g del éster anterior hasta fusión. Se agita y se añaden 35,5 g de  $AlCl_3$ . Se calienta luego hasta 190°C y se agita durante 15 minutos a esta temperatura. Después de enfriar, se tritura el residuo y se hidroliza. Se vierte con agitación en 800 g de una mezcla de agua + hielo + 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se extrae después con cloroforno, se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se evapora a sequedad. Se recristaliza en éter de petróleo, se filtra con succión y se seca en desecador. El producto funde a 96-97°C.

15 2. N- $\alpha$ -(dicloro-2',4'-fenil)-cloro-5-hidroxi-2-bencilidenil- $\gamma$ -amino-4-butiramida.

Se evapora a sequedad una solución de 12,8 g de la cetona obtenida en 1,58 g de  $\gamma$ -amino-butiramida en forma de clorhidrato y 2,4 g de MeONa en 500 ml de metanol.

20 Se evaporan a continuación 4 veces seguidas 350 ml de alcohol y se terminan las dos últimas evaporaciones a presión reducida. El residuo se disuelve en  $CHCl_3$ . Se lava con agua, se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y se evapora a sequedad. El residuo cristaliza en éter. Se filtra sobre un filtro de vidrio sinterizado y se filtra luego con succión.

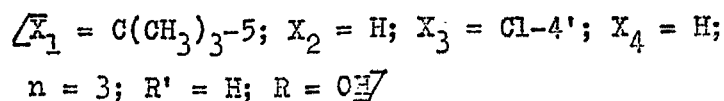
25 Se trata a continuación con carbono en metanol, se filtra

06029

1 y se evapora a sequedad. Se recristaliza en alcohol, se filtra, se lava con éter, se filtra con succión y se seca en de-  
 5 secador con calentamiento.

P.F. = 141-142°C

5 Ejemplo 3 Acido N- $\overline{\alpha}$ -(cloro-4'-fenil)-terc.butil-5-hidro-  
 xi-2-bencilidenil- $\overline{\gamma}$ -amino-4-butírico.



1. Terc.butil-5-cloro-4'-hidroxi-2-difenil-metanona.

10 1.1 A 120 g de p.terc.butil-anisol en 180 ml de tetraclo-  
 roetano, se añaden con agitación 128 g de cloruro de p.clo-  
 ro-benzoilo y 0,25 g de ZnCl<sub>2</sub> recientemente fundido y tri-  
 turado. A continuación, se calienta a 140°C, con agitación,  
 durante 40 horas. Seguidamente, se evapora el disolvente y  
 15 se destila a presión reducida. El destilado cristaliza en  
 éter de petróleo. Se recristaliza la terc.butil-5-cloro-4'-  
 -metoxi-2-difenil-metanona en éter de petróleo con tratamien-  
 to por carbón vegetal.

P.F. = 46-47°C.

20 1.2 A 88 g del compuesto obtenido anteriormente en 150 ml  
 de benceno se añaden, con agitación, 46,3 g de AlCl<sub>3</sub> y se  
 calienta a 70° durante 12 horas. Después de ello, con en-  
 friamiento, se hidroliza vertiendo sobre hielo y ácido clor  
 hídrico concentrado y agitando. Se decanta, se lava con  
 25 agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a seque-

1 dad. El residuo cristaliza en éter de petróleo. Se filtra sobre un filtro de vidrio sinterizado, se filtra con succión y se recristaliza en metanol con tratamiento por carbón vegetal. Se seca en desecador.

5

P.F. 64-65°C

2. Acido N- $\alpha$ -(cloro-4'-fenil)terc.butil-5-hidroxi-2-bencilidenil- $\gamma$ -amino-4-butírico.

10

Se evapora a sequedad una solución de 5,4 g de ácido amino-4-butírico, 3 g de NaOH y 15,4 g de la cetona obtenida anteriormente en 500 ml de metanol y 300 ml de alcohol. Se añaden 600 ml de alcohol y se evapora a sequedad, terminando a presión reducida. Se recommienza 2 veces esta operación. Se disuelve el residuo en agua acidificada a pH 4 con ácido cítrico.

15

Se extrae con cloroformo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a sequedad. El precipitado obtenido es arrastrado a un filtro de vidrio sinterizado con éter de petróleo. Se recristaliza en acetato de etilo con tratamiento por carbón vegetal. Se seca en desecador con calentamiento.

20

P.F. 141°C

Ejemplo 4 N- $\alpha$ -(cloro-4'-fenil)-fluoro-5-metoxi-2-bencilidenil- $\gamma$ -amino-4-butiramida.

$$\alpha_1 = F-5; \alpha_3 = Cl-4'; \alpha_2 = \alpha_4 = H; R = NH_2;$$

$$R' = CH_3; n = 3$$

25

06029

1 Se evapora a sequedad una solución de 3,4 g de N-  
- $\alpha$ -(cloro-4'-fenil)-fluoro-5-hidroxil-2-bencilidenil]-ami-  
no-4-butanamida y de 0,55 g de metilato de sodio en 150 ml  
de metanol. Después se seca en desecador con calentamiento  
5 a 120°C.

Después de enfriar, el residuo se disuelve en 100  
ml de SODI (sulfóxido de dimetilo). Se agita y se introducen  
gota a gota, en la solución agitada, 3 g de yoduro de meti-  
lo en 25 ml de SODI. Se agita luego a la temperatura ambien-  
te durante 30 minutos.  
10

Se evapora a sequedad, a presión reducida, se di-  
suelve el residuo en 200 ml de cloroformo, se lava con agua,  
se seca y se evapora a sequedad. El residuo se arrastra so-  
bre un filtro de vidrio sinterizado con éter. Se recristali-  
za el producto en alcohol, se lava con acetona y con éter,  
se filtra con succión y se seca en desecador con calenta-  
miento.  
15

P.F. 154,5-155,5°C.

En la tabla siguiente, se representan los compuestos prepa-  
rados a título de ejemplo que ilustran la fórmula (I).  
20

1

TABLA I

Com- pues- to	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	n	R	R'	P.F. (°C)	
5	1	NO <sub>2</sub> -5	H	Cl-4'	H	3	OH	H	240 (descomp)
	2	CH <sub>3</sub> CO NH-5	H	H	H	3	NH <sub>2</sub>	H	240 (descomp)
	3	CF <sub>3</sub> -5	H	CF <sub>3</sub> -4'	H	3	ONa	H	238 (descomp)
	4	CF <sub>3</sub> -5	H	CF <sub>3</sub> -3'	H	3	ONa	H	218 (descomp)
10	5	CF <sub>3</sub> -5	H	CF <sub>3</sub> -4'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	119,6
	6	CF <sub>3</sub> -5	H	CF <sub>3</sub> -3'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	98,7
	7	CF <sub>3</sub> -5	H	F-4'	H	3	OH ONa	H H	173,5 >250
	8	NO <sub>2</sub> -5	H	Cl-4'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	172,5
	9	CF <sub>3</sub> -5	H	F-4'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	120,6
15	10	F-5	H	NO <sub>2</sub> -4'	H	3	OH ONa	H H	169-70 180 (descomp)
	11	F-5	H	NO <sub>2</sub> -4'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	190-1
	12	CF <sub>3</sub> -5	H	H	H	3	OH ONa	H H	154-5 216 (descomp)
20	13	CF <sub>3</sub> -5	H	H	H	3	NH <sub>2</sub>	H	93-94
	14	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -5	H	Cl-4'	H	3	OH	H	140-1
	15	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -5	H	Cl-4'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	121-2
	16	NO <sub>2</sub> -5	H	H	H	3	OH ONa	H H	177-8 227 (descomp)
25	17	NO <sub>2</sub> -5	H	H	H	3	NH <sub>2</sub>	H	185-6

06029

1

TABLA I (continuación)

Com- pues- to	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	n	R	R'	P.F. (°C)
18	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -5	H	H	H	3	NH <sub>2</sub>	H	135-6
19	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -5	H	H	H	3	OH	H	131-2
20	Cl-5	H	Cl-4'	Cl-2'	3	NH <sub>2</sub>	H	141-2
21	Cl-5	H	Cl-4'	Cl-2'	3	OH ONa	H H	172-4 245 (descomp)
22	F-5	H	CF <sub>3</sub> -4'	H	3	{OH NH <sub>2</sub>	{H H	140-1 151-2
23	F-5	H	Cl-4'	H	3	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	155
24	Cl-5	H	Br-4'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	169-170
25	Br-5	H	Cl-4'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	156-157
26	Br-5	H	H	H	3	NH <sub>2</sub>	H	134-135
27	Br-5	H	Br-4'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	164,5- -166,5
28	F-5	H	Cl-2'	H	3	OH	H	85,5-87
29	Cl-5	H	Cl-4'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	161-3
30	Br-5	H	H	H	3	ONa	H	247-8
31	Br-5	H	Cl-4'	H	3	ONa	H	230
32	Cl-5	H	Cl-4'	H	3	ONa	H	> 250
33	Br-5	H	Br-4'	H	3	ONa	H	> 250
34	Cl-5	H	Br-4'	H	3	ONa	H	> 235
35	F-5	H	Cl-4'	H	2	ONa	H	> 240
36	F-5	H	Cl-4'	H	2	NH <sub>2</sub>	H	157-3
37	Cl-5	H	H	H	3	NH <sub>2</sub>	H	125-6

5

10

15

20

25

TABLA I (continuación)

Com- pues- to	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	n	R	R'	P.F. (°C)
38	H	H	CH <sub>3</sub> O-2'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	119-20
39	F-5	H	Cl-4'	H	1	OH	H	167-8
40	F-5	H	Cl-4'	H	4	ONa	H	> 300
41	F-5	H	Cl-4'	H	3	OH	H	98-9
42	F-5	H	Cl-4'	H	4	NH <sub>2</sub>	H	140-1
43	Cl-5	H	F-4'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	140-1
44	Cl-5	H	F-4'	H	3	OH	H	127-8
45	F-5	H	CF <sub>3</sub> -4'	H	3	ONa	H	> 250
46	Cl-5	H	Cl-2'	H	3	OH	H	102
47	Cl-5	H	Cl-2'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	104
48	Br-5	H	Br-2'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	133
49	Br-5	H	Br-2'	H	3	OH	H	138
50	Br-5	H	Cl-2'	Cl-4'	3	OH	H	118-119
51	Br-5	H	Cl-2'	Cl-4'	3	NH <sub>2</sub>	H	131-132
52	Br-5	H	Cl-2'	H	3	OH	H	130-131
53	Br-5	H	Cl-2'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	125-126
54	Cl-5	H	Br-2'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	118-119
55	Cl-3	Cl-5	Cl-2'	H	3	NH <sub>2</sub>	H	135-136
56	Cl-3	Cl-5	Cl-2'	H	3	OH	H	149-150

1            Los compuestos de la invención se han sometido a  
ensayos farmacológicos que muestran su actividad sobre el  
sistema nervioso central.

5            La toxicidad aguda se ha determinado en el ratón por  
vía intraperitoneal. La DL 50 (dosis letal al 50%) que in-  
duce la muerte en el 50% de los animales varía desde 700 a  
más de 1000 mg/kg.

10           La actividad de los compuestos se ha demostrado por  
el antagonismo frente a la mortalidad inducida por la bicu-  
culina en el ratón.

15           La bicuculina es un bloqueador relativamente selec-  
tivo de los receptores GABA-érgicos post-sinápticos y sus  
efectos convulsivantes y letales son contrarrestados por  
los compuestos que elevan la tasa de GABA cerebral o que  
poseen una actividad GABA-mimética.

            Se ha evaluado la dosis activa al 50% (DA 50), do-  
sis que protege al 50% de los animales contra el efecto de  
la bicuculina, de las sustancias estudiadas.

20           La DA 50 de los compuestos de la invención varía de  
20 a 80 mg/kg por vía intraperitoneal.

            Los compuestos de la invención son activos como an-  
ticonvulsivantes. Son utilizables en terapéutica humana y  
veterinaria para el tratamiento de diversas enfermedades  
del sistema nervioso central, por ejemplo para el tratamien-  
to de las psicosis y de ciertas enfermedades neurológicas,

1 como la epilepsia.

5 La invención comprende, por consiguiente, todas las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos (I) como principios activos, en asociación con todos los ex-  
cipientes apropiados para su administración, en particular por vía oral (comprimidos, grageas, cápsulas gelatinosas, cápsulas ordinarias, sellos, solución o suspensiones bebi-  
bles) o parenteral.

La posología diaria puede ir de 100 a 1500 mg.

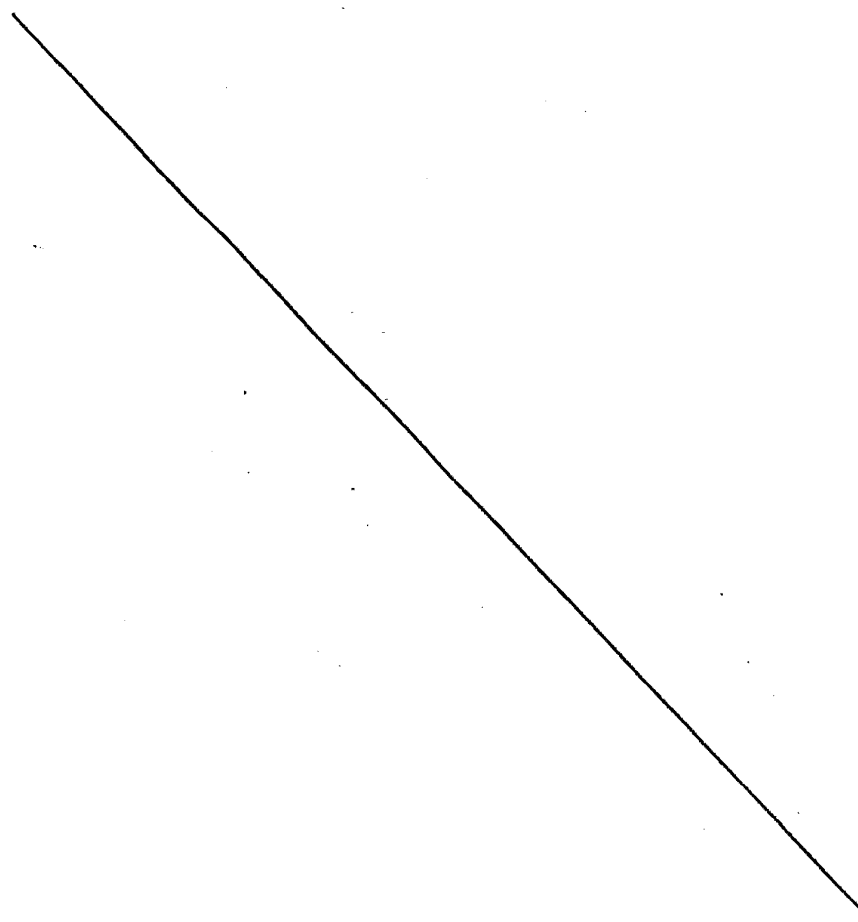
10

15

20

25

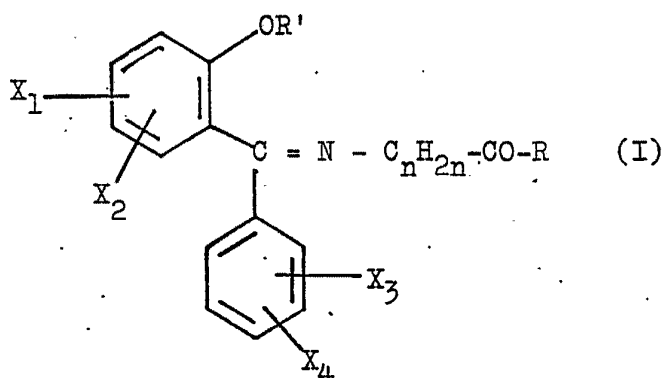
06029



1 REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan 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:

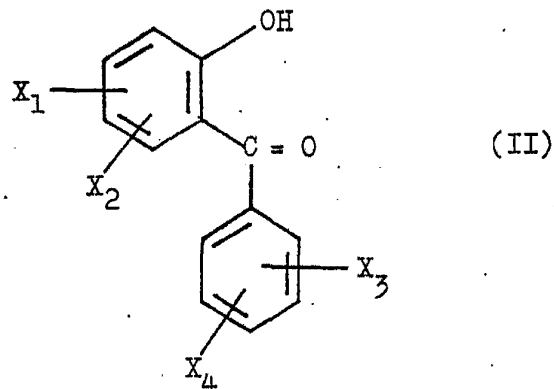
1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados bencilidénicos que responden a la fórmula (I)



en la cual  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $X_4$  representan, cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , ó  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ;  $n$  representa un número entero que está comprendido entre 1 y 10;  $R$  es un radical  $\text{OH}$ ,  $\text{OM}$  ( $M = \text{metal alcalino}$ ),  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH-cicloalcohilo}$ ,  $\text{NH-fenilo}$ ,  $\text{NH-bencilo}$ ,  $\text{NH-alcohilo}$ ,  $\text{N-(alcohilo)}_2$ ,  $\text{N-(alcohol)-(bencilo)}$ , y  $R'$  representa un átomo de hidrógeno o un alcohol, teniendo los alcoholos de 1 a 4 átomos de carbono, con la excepción de los compuestos en los que  $R' = \text{H}$  cuando  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son,

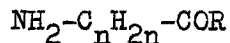
25

1 cada uno, independientemente el uno del otro, H, Hal, CH<sub>3</sub>,  
 2 CH<sub>3</sub>O y X<sub>4</sub> = H y del compuesto para el cual R' = H, X<sub>1</sub> = X<sub>3</sub>  
 3 = X<sub>4</sub> = H, X<sub>2</sub> = Cl-5, n = 1 y R = OH, procedimiento que se  
 4 caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar una ce-  
 5 tona de fórmula (II)



10

con un compuesto de fórmula (IV)



15

en forma de base o de clorhidrato y, si se desea, se alco-  
 hilan a continuación los compuestos (I) obtenidos, en los  
 cuales R' = H para preparar los compuestos (I), en los cua-  
 les R' = alcoholo, teniendo los radicales los significa-  
 20 dos dados anteriormente.

2a.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVA-  
 DOS BENZILIDENICOS.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
 tecede, y para los fines que se han especificado.

25

1

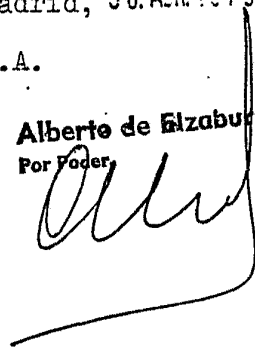
Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 30. ABR. 1979

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder



10

15

20

25

MLF/.  
VAL