

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

470.373

10 ES

11

NUMERO

21

22

FECHA DE PRESENTACION

10 A1

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para la obtención de derivados de benzhidrol
*-sustituídos.-

71 SOLICITANTE (ES)
Richter Gedeon Vegyészeti Gyar Rt.-

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
21 Gyömroi ut, Budapest X, Hungria.-

72 INVENTOR (ES)
Edit Toth chem.eng., József Törley chem.eng. Dr. Szabolcs Szeberényi,
Dr. Éva Pálosi, Dr. László Szporny, Dr. Sándor Görög chem.eng.
Dr. Csilla Mészáros.

73 TITULAR (ES)

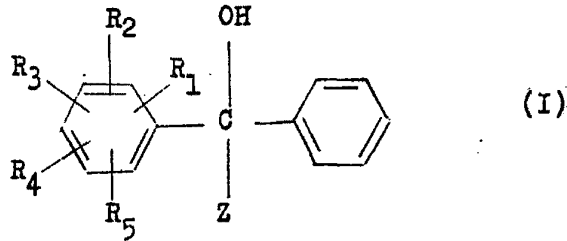
74 REPRESENTANTE
Don Jaime Gómez-Acebo y Modet.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de benzhidrol α -sustituidos, sus sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias.

5.

Los nuevos compuestos obtenibles según la presente invención corresponden a la fórmula general:

10.



15.

en la que Z significa un grupo etilo o vinilo, R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, grupos hidrocarburo alifáticos inferiores, rectos o ramificados, saturados o insaturados, grupos trihalogenometilo, nitro, nitrilo, grupos hidroxilo o hidroxialquilo en caso dado esterificados o eterados, grupos amino o aminoalquilo inferior, en caso dado acilados, grupos alquilamino inferior o grupos mercapto en caso dado esterificados o eterados, R_3 , R_4 y R_5 pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, grupos hidrocarburo alifáticos inferiores, rectos o ramificados, saturados o insaturados, grupos cicloalquilo, grupos aralquilo o arilo, grupos trihalogenometilo, nitro, nitrilo, grupos hidroxilo o hidroxialquilo, que en caso dado pueden estar esterificados, o grupos amino o aminoalquilo inferior, en caso dado acilados, grupos alquilo inferior-amino o grupos dialquilo inferior-amino que, en caso dado, bajo inclusión de un átomo de carbono, nitrógeno u oxígeno forman un anillo, grupos alquilaminoalquilo o grupos dialquilaminoalquilo que, en caso

20.

25.

30.

5. dado, bajo inclusión de un átomo de carbono, nitrógeno u oxígeno forman un anillo, en cada caso con parte alquilo inferior, grupos mercapto en caso dado esterificados o eterados, bajo la condición de que cuando Z significa el grupo etilo; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 no pueden significar todos simultáneamente hidrógeno y no todos pueden significar simultáneamente grupos metilo; cuando R_1 , R_2 , R_3 y R_4 significan hidrógeno, entonces R_5 tiene otro significado que el grupo amino en la posición 2 ó 4, el grupo dimetilamino en la posición 2 ó 4, el grupo 1-pirrolidinmetilo en la posición 2, bromo, el grupo metilo o metoxi en la posición 4; cuando R_1 , R_2 y R_3 significan hidrógeno, entonces R_4 y R_5 tienen otros significados que el grupo 2,4-dimetoxi, o bien 3,4-dimetoxi; cuando R_1 y R_2 significan hidrógeno, entonces R_3 , R_4 y R_5 tienen otros significados que 2,4,5-, o bien 2,4,6-trimetoxi, 4-metoxi-3,5-dimetilo o 2-amino-3,5-dibromo; y en el caso de que Z significa el grupo vinilo: cuando R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 significan hidrógeno, entonces R_5 tiene un significado distinto al grupo metilo en la posición 4 ó hidrógeno.
- 10.
- 15.
20. En la definición de arriba de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 puede significar "halógeno" cualquier halógeno arbitrario, tal como, por ejemplo, fluor, cloro, bromo o iodo.
25. Los grupos alquilo inferior, rectos o ramificados, saturado o insaturado, tiene preferentemente 1 - 6 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados los grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc.butilo, amilo, iso-amilo, hexilo, iso-hexilo, o bien los grupos vinilo, alilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo, el grupo propargilo, etc. Preferentemente entran en consideración el grupo metilo, n-butilo y terc.butilo.
- 30.

El grupo cicloalquilo tiene preferentemente 5 - 10 átomos de carbono y se compone de uno o de varios anillos. Como ejemplos sean mencionados el grupo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, como grupo de importancia preferente el grupo ciclopentilo.

5.

El grupo aralquilo tiene 7 - 20 átomos de carbono y se puede componer de uno o de varios anillos. Convenientemente es un grupo arilalquilo con parte alquilo inferior y tiene uno o varios anillos. Por ejemplo entran en consideración el grupo bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, naftilmétilo, naftiletilo, naftilpropilo y el grupo naftilbutilo. Tiene sin embargo preferencia el grupo bencilo.

10.

Como grupo arilo entran en consideración los grupos hidrocarburo aromáticos con 6 - 14 átomos de carbono, que se componen de uno o de varios anillos, así por ejemplo, el grupo fenilo, difenilo, naftilo, preferentemente sin embargo el grupo fenilo.

15.

El grupo trihalógenometilo puede contener cualquiera de los halógenos arbitrarios de arriba. Preferentemente significa el trihalogenometilo, sin embargo, el grupo trifluorometilo.

20.

El grupo hidroxialquilo puede contener cualquiera de los grupos alquilo arbitrarios arriba mencionados. Tanto el grupo hidroxilo como también el grupo hidroxialquilo pueden estar, en caso dado, esterificados o eterados. Como grupo esterificado entran en consideración, por ejemplo, el grupo hidroxilo acilado con el grupo acilo de un ácido carboxílico aromático o alifático.

25.

Como grupo acilo de ácidos carboxílicos pueden estar por ejemplo los grupos acilo de ácidos carboxílicos saturados, monobásicos, así como por ejemplo, los del ácido fórmico, ácido

30.

5. acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valeriano, etc. Además entran en consideración los grupos acilo de ácidos carboxílicos monobásicos insaturados, por ejemplo, los del ácido acrílico, ácido crotonico, ácido vinilacético, ácido metacrílico, etc.

Como grupo acilo de un ácido carboxílico puede estar por ejemplo, el del ácido benzoico, de los ácidos difenilcarboxílicos o de los ácidos naftoicos.

10. El grupo hidroxilo eterado es convenientemente un grupo alcoxi inferior que como parte alquilo puede contener cualquiera de los grupos alquilo arriba mencionados. Convenientemente el grupo hidroxilo eterado es el grupo metoxi o etoxi.

15. El grupo carboxilo puede estar, en caso dado, esterificado con un alcohol alifático o aromático, por ejemplo, con metanol, etanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, terc. butanol, pentanoles, hexanoles, alcohol bencílico, alcoholes fenéticos, etc.

20. El grupo aminoalquilo puede contener cualquiera de los grupos alquilo arbitrarios arriba mencionados y, en caso dado, estar acilado con uno de los grupos acilo arriba mencionados.

25. El grupo amino puede estar en caso dado acilado con los grupos acilo arriba mencionados. Tiene preferencia, por ejemplo, el grupo N-(benzoil)-amino.

30. Los grupos alquilamino, dialquilamino, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, en cada caso con partes alquilo inferior, pueden contener cualquiera de los grupos alquilo arriba mencionados, preferentemente grupos etilo. Estos grupos pueden formar en caso dado un anillo saturado, preferen-

5. temente de 5 - 7 miembros, bajo inclusión de un átomo de carbono, de nitrógeno o de oxígeno. Como tales grupos de anillo entran en consideración, por ejemplo, el grupo pirrolidino, piperidino, perhidroazepinilo, pirazolidino, imidazolidino, piperazino, hexahidropirimidino, hexahidropiridazinilo, hexahidro-diazepinilo, oxazolidinilo, morfolino, preferentemente, sin embargo, el grupo piperidino.

10. El grupo mercapto puede estar esterificado con los grupos acilo ya mencionados para el grupo hidroxilo o eterado con los grupos alquilo mencionados. Un representante preferente de estos grupos es, por ejemplo, el grupo metilmercapto.

15. Los compuestos de fórmula general (I) disponen de valiosas propiedades farmacológicas. Actúan en forma inhibidora o bien inductora sobre el sistema enzimático hepático microsomal, metabolizador de las sustancias ajenas al cuerpo, y se pueden emplear, por lo tanto, en la farmacia. Representantes especialmente eficaces de los nuevos compuestos inhibidores del sistema oxidasa microsomal funcionalmente mixto, son por ejemplo, el 2-metoxi- α -etil-benzhidrol, el 2,4-dimetoxi- α -vinil-benzhidrol y el 4-(β -diethylamino-etoxi)- α -etil-benzhidrol. La inhibición es de larga duración y también 48 horas después de la administración sigue siendo importante. Debido a los efectos de estos compuestos baja la actividad metabolizante del hígado para las sustancias xenobióticas, por ejemplo, los medicamentos, esteroides, etc. con lo que se prolonga la duración de la presencia y de la eficacia de estas sustancias xenobióticas en el organismo.

30. Para tales finalidades farmacéuticas se consideraba hasta ahora el (2-diethylamino-etil)- α , α -difenilvalerato (Proa-difeno) como la sustancia más eficaz. Los compuestos de la pre-

sente invención sobrepasan su efecto y duración del efecto. En su aplicación no aumenta, tampoco después de terminar el efecto inhibitor, la actividad del sistema enzimático, tal y como sucede con el (2-dietil-amino-etil)- α, α -difenilvalerato.

5. En las combinaciones de medicamentos se puede prolongar, mediante el empleo de los nuevos compuestos, la duración del efecto de la sustancia activa.

10. La eficacia inhibitora de las enzimas de los compuestos se determinó in vivo mediante mediciones de la variación de la actividad de la oxidasa para el hexabarbital. A ratas de Wistar, hembras, de 80 - 100 g de peso, se aplicaron los compuestos a comprobar, per os, en una dosis única de 0,3 mmoles/g. 24 o bien 48 horas después del tratamiento se durmieron los animales por administración intravenosa de 40 mg/kg
15. de hexabarbital sódico y se midió el tiempo que transcurrió hasta despertar totalmente (J. Noordhoek: Eur. J. Pharmacol. 3, 242 [1968]). Se determinaron el promedio de grupos, el error standard y la variación con respecto al control, esta última en porcentos. La prolongación de la duración del sueño
20. indica que, por el efecto de los compuestos inhibidores de las enzimas, el hexabarbital es disociado más lentamente en el organismo a metabolitos biológicamente inactivos. El hecho de que no exista ningún efecto alterno con el sistema nervioso central se determinó por la medición, efectuada en el momento
25. del despertar, de la concentración de hexabarbital en el suero (A. Jori, A. Bianchetti, P.E. Prestini; Biochem. Pharmacol. 19, 2687 [1970]); el valor hallado no varió del medido en el control.

30. Los resultados se han resumido en la tabla I donde se emplean las siguientes abreviaciones:

E 16 = 2-metoxi- α -etil-benzhidrol

E 17 = 4-(β -diethylamino-etoxi)- α -etil-benzhidrol

T a b l a 1.

5.	Sustancia	Variación de la duración del sueño en comparación con el control.			Concentración al despertar. 48 ^h /ug/100 ml
		2 ^h	24 ^h	48 ^h	
	E 16	+ 43	+ 43	+ 46	7,1 \pm 0,83
	E 17	+ 109	+ 28	+ 33	7,6 \pm 0,90
10.	Proadifeno	+ 175	- 38	- 39	8,1 \pm 1,0
	Control				7,3 \pm 0,92

15. La prolongación de la duración del sueño y la durabilidad del efecto (también después de 48 horas aún existe un efecto) indican que los compuestos E 16 y E 17 inhiben en forma duradera la eliminación e inactivación de las sustancias xenobióticas en el hígado. También la calidad del efecto es mejor que en el Proadifeno, empleado como sustancia comparativa, ya que el efecto inhibitor inicial en el tratamiento con los compuestos de fórmula general (I) no sigue ninguna fase con actividad "destoxizante" aumentada, como sucede con el Proadifeno.

25. El otro grupo de los nuevos compuestos de la presente invención es de efecto inductor de las enzimas. También para estas sustancias se le abren en la farmacia muchas posibilidades de aplicación, por ejemplo, el tratamiento de la ictericia en los recién nacidos. La naturaleza de la enfermedad de la ictericia en los recién nacidos, consiste en que, después del nacimiento, la cantidad o bien la actividad de la

30.

- enzima que conjuga la bilirubina con el ácido glucurónico (UDP-glucuronil-transferasa; E.C. 2.4.1.17) no es suficiente para la glucuronización de la bilirubina libre, que llega al plasma debido a la descomposición de los hematies, y la bilirubina libre, que no es eliminada por la vesícula biliar ni por la orina, se mantiene continuamente en la circulación y origina la ictericia. La bilirubina libre, liposoluble, es ligada también por el sistema nervioso central donde impide la respiración de las células. Por esta razón, un contenido alto de bilirubina puede conducir a daños irreversibles, en caso dado, a la muerte. La concentración de bilirubina en el suero sanguíneo aumenta más o menos en cada recién nacido. El número de lactantes en peligro es sin embargo alto, y cada vez mayor, lo que se debe ante todo al incremento del número de prematuros, a la incompatibilidad de los grupos sanguíneos (ABO, RH) y nacimientos anóxicos. En todo el mundo se realizan experimentos terapéuticos para prevenir y tratar la ictericia en los recién nacidos. El fenobarbital, hasta ahora empleado con más frecuencia, no deja de tener peligro debido a sus efectos secundarios tóxicos (sedante y paralizador de la respiración), por lo que existe un gran interés hacia compuestos más ventajosos. El compuesto empleado para el tratamiento debe ejercer un efecto inductor fuerte sobre el sistema enzimico microsomal del hígado y, de esta manera, fomentar la glucuronización. El compuesto se debe poder administrar a los recién nacidos ya en el primer día de su vida, ha de ser también eficaz en administración oral, actuar ya en forma inductora en una única dosis y el efecto se debe presentar rápidamente. Otra exigencia fundamental es que el compuesto a administrar no tenga, o solo en forma muy reducida, otros efectos farmacológicos y
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

que su toxicidad sea reducida. Es especialmente importante que el compuesto no ejerza ningún efecto sobre el sistema nervioso central, el sistema endocrino y aparato inmunizante, ya que estos sistemas de órganos son especialmente sensibles en los primeros días extrauterinos y sobre ciertos fármacos reaccionen con variaciones irreversibles.

- 5.
- De entre los nuevos compuestos obtenidos por la presente invención tienen, ante todo, el 3-cloro- α -etil-benzhidrol, el 3-trifluorometil- α -etil-benzhidrol, el 2,5-dimetil- α -etil-benzhidrol, el 2-fluor- α -vinil-benzhidrol y el 2,4-dicloro- α -etil-benzhidrol un fuerte efecto inductor sobre el sistema enzimico microsomal del hígado. El efecto de estos compuesto alcanza, en duración y fuerza, al del fenobarbital, pero, contrario a éste, los compuestos de la presente invención no tienen
- 10.
- ningún efecto sobre el sistema nervioso central, mientras el fenobarbital actua como sedante y paralizador de la respiración. Los compuestos aumentan la actividad enzimática transformadora, "destoxizante" de las sustancias xenobióticas del hígado, por ejemplo, aumentan la actividad de la glucuroniltransferasa y
- 15.
- con ello la glucuronización y eliminación de la bilirubina fuera de la circulación. Además de para el tratamiento de hiperbilirubinemia de los recién nacidos, los compuestos se pueden emplear también para el tratamiento de hiperbilirubinemias de distinto
- 20.
- origine. Los compuestos aceleran la regeneración del hígado, además, son adecuados para eliminar rápidamente del organismo las sustancias acumuladas en el cuerpo que provienen de las contami-
- 25.
- naciones del ambiente, en primer lugar los insecticidas. En los agentes patógenos, acompañados de una superproducción de hormonas esteroides, se puede lograr, mediante repetida administración
- 30.
- de los compuestos inductores, una inactivación progresiva de los

esteroides. En ensayos con animales se ha comprobado que los nuevos compuestos de la presente invención aumentan la inactivación de la progesterona, lo que permite deducir que, en combinación con estrógeno, son adecuados para evitar el embarazo.

5. La fuerza del efecto inductor enzimático se determinó de distintas formas. Como primer método se midió in vivo la actividad de la oxidasa para el hexobarbital. El método ya se ha descrito más arriba para los compuestos inhibidores. El acortamiento de la duración del sueño es la consecuencia de que el tratamiento con los compuestos de la presente invención acelera la eliminación del hexobarbital fuera del organismo, empleado como compuesto modelo extraño al cuerpo. El efecto de una única dosis de compuesto inductor sobre la duración del sueño por hexobarbital, 24 horas después de la administración, se ha representado en la tabla 2.

10. En la tabla se ha empleado las siguientes abreviaciones:

15. E 9 = 3-cloro- α -etil-benzhidrol
 E 11 = 2,4-dicloro- α -etil-benzhidrol
 20. E 15 = 3-trifluormetil- α -etil-benzhidrol
 E 20 = 2,5-dimetil- α -etil-benzhidrol

Tabla 2

Sustancia	Duración del sueño en min + S.E.			
	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg
25. Control	27.6 ± 1.9	-	-	-
E 9	21,7 ± 2,0	15,2 ± 1,4	13,6 ± 1,4	12,4 ± 1,2
E 11	22,0 ± 2,1	16,4 ± 1,5	15,0 ± 1,4	13,0 ± 1,2
E 15	18,0 ± 1,7	14,2 ± 1,5	10,6 ± 1,2	8,8 ± 0,9
E 20	23,8 ± 1,9	18,6 ± 1,9	14,0 ± 1,3	13,0 ± 1,2
30. Fenobarbital	20,1 ± 2,0	14,3 ± 1,4	14,0 ± 1,3	12,5 ± 1,2

De la tabla se aprecia que, en el ensayo de la medición de actividad de la oxidasa, el efecto de los compuestos de fórmula general (I) alcanza el del fenobarbital.

5. En la medición efectuada 24 horas después de un tratamiento previo con compuestos inductores del tiempo de valor medio biológico del hexobarbital (J. Noordhoek: Eur. J. Pharmacol, 3 242 [1968]) o bien de las concentraciones al despertar, donde como animales de ensayo sirvieron ratas hembras de 150 g de peso se obtuvieron los resultados resumidos en la tabla 3.

10.

T a b l a 3

Sustancia	$t_{1/2}$ min	Concentración al despertar $\mu\text{g/ml}$
Control	37	6,8 \pm 0,8
E 11	26 ⁺	7,1 \pm 0,8
E 15	23 ⁺	7,3 \pm 0,9

15.

Los tiempos de valor medio biológicos son en los grupos tratados significativamente más cortos (\dagger) que en los grupos de control. Las concentraciones al despertar no muestran variación alguna. Los compuestos de fórmula general (I) aceleran, por lo tanto, la desaparición del hexobarbital del suero sanguíneo en forma considerable. Al mismo tiempo indica la igualdad de las concentraciones al despertar que los compuestos no influyen la sensibilidad al hexobarbital del sistema nervioso central, sino que su punto de actividad es el sistema enzimático microsomal del hígado, que es inducido por los compuestos. Los valores de tiempo medio biológico del meprobamato, medidos 24 horas después de un tratamiento previo con compuestos de fórmula general (I) (B.J. Ludwig, A.J. Hoffman: Arch. Biochem. 72 234 [1957])

20.

25.

30.

se muestran en la tabla 4.

Tabla 4.

Sustancia	$t_{1/2}$	en horas
Control		4,0
E 11		2,8 +
E 15		2,1 +

5.

10.

La eliminación del meprobamato ha sido, por lo tanto, acelerada considerablemente por el tratamiento previo con los compuestos de la presente invención. Los compuestos aceleran en forma muy apreciable la transformación del meprobamato a metabolitos biológicamente inactivos.

15.

El contenido de bromosulfofataleina en el suero 24 horas después del tratamiento con los compuestos de la presente invención y la administración intravenosa de la bromosulfofataleina (F. Varga, E. Fischer: Acta Physiol. Hung. 36, 431 [1969]) se indica en la tabla 5.

20.

Tabla 5

Sustancia	BSP $\mu\text{g/ml}$ Suero
Control	16,9
E 9	7,6
E 11	5,4
E 15	5,0
E 25	10,1
Fenobarbital	6,9

30.

La eliminación de la bromosulfoftaleína se aumenta, por lo tanto, por los compuestos en igual medida como por el fenobarbital o bien en mayor grado. El aumento de la eliminación de la bromosulfoftaleína es asimismo una demostración del crecimiento de la capacidad de desintoxicación del hígado.

5.

Para determinar la actividad de la UDP-glucuroniltransferasa del tejido del hígado in vitro (B.P.F. Adlard, R.G. Lester, G.H. Lather: Biochem. Pharmacol. 18, 59 [1969]) se incubó el tejido del hígado de los animales sin tratar y de los animales tratados previamente con los compuestos de fórmula general (I) en presencia de bilirubina, y después de la incubación se determinó el contenido de bilirubina glucuronizada del medio. Los resultados están contenidos en la tabla 6.

10.

T a b l a 6

15.

Sustancia	Bilirubina conjugada $\mu\text{g/g.h}$	%
Control	25,6 \pm 2,1	
E 9	36,7 \pm 3,2	+ 43
20. E 11	35,7 \pm 2,8	+ 40
E 15	37,4 \pm 3,6	+ 44
E 20	35,1 \pm 2,6	+ 37

25.

En la tabla se aprecia que los compuestos de la presente invención aumentan la capacidad glucuronizante del tejido del hígado y, por lo tanto, la conjugación de la bilirubina. La eliminación de bilirubina se comprobó in vivo en ratas sin tratar y en ratas tratadas previamente con el compuesto E 15, después de la administración intravenosa de 30 mg/kg de bilirubina libre

30.

(H. Krueger, J. Higginson: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107, 43 [1961]). Los tiempos de valor medio de la bilirubina se indican en la tabla.

T a b l a 7

5.

Sustancia	$t_{1/2}$ min
Control	16
E 15	7
Fenobarbital	13

10.

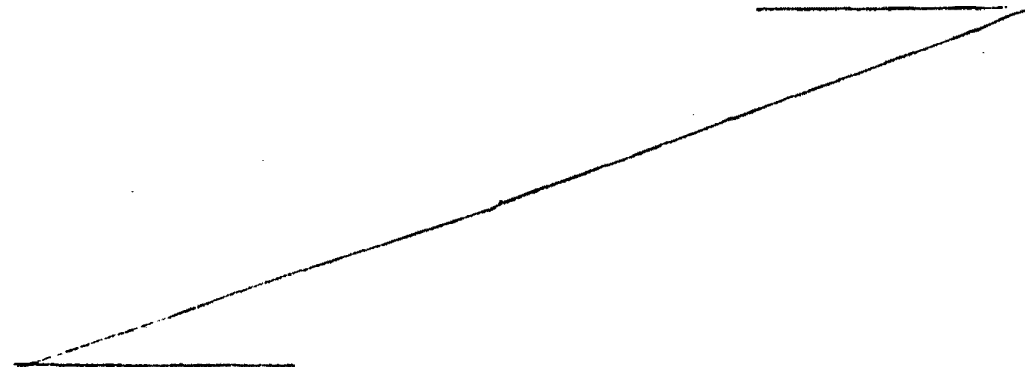
Se aprecia que el compuesto E 15 acelera considerablemente la eliminación de la bilirubina en las ratas. El efecto acelerador es casi el doble que el del fenobarbital.

15.

La toxicidad de los compuestos de fórmula general (I) es reducida y considerablemente inferior a la del fenobarbital, empleado como sustancia comparativa. El fenobarbital se emplea, a pesar de sus propiedades desventajosas para el tratamiento de la ictericia en los recién nacidos. En la tabla 8 se indican

20.

las dosis con las cuales el fenobarbital provoca parálisis respiratoria mortal. Los resultados observados al emplear cantidades iguales de los compuestos de la presente invención se han registrado, asimismo, en la tabla.



T a b l a 8

Sustancia	Número de animales muertos/Número total				
	40	80	160	320	640 mg/kg
5. Fenobarbital	0/10	0/10	4/10	9/10	14/10
E 9	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
E 11	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
E 15	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

10.

En la tabla se aprecia que la toxicidad de los compuestos de fórmula general (I) es mucho más reducida, y su índice terapéutico considerablemente más ventajoso que la toxicidad e índice farmacéutico del fenobarbital.

15.

El efecto de los compuestos de fórmula general (I) sobre el sistema nervioso central se comprobó en los ratones y ratas según los métodos siguientes:

20.

Electroshock (E.A. Swinyard, W.C. Brown, L.S. Goodman: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 [1952]), espasmo metrasólico (G.M., Evertt, R.K. Richards: J. Pharmacol. Exp. Ther. 81, 402 [1944]), espasmo tiosemicarbacídico (J.P. da Vanzo, M.E. Greig, M.A. Cormin: Amer. J. Physiol. 201, 833 [1961]), espasmo estri-
nínico (T.L. Kerley, A.G. Richards, R.W. Begley, B.B. Abreu, L.V. Wesver: J. Pharmacol. Exp. Ther. 132, 360 [1961]), espasmo nico-
tínico (C.A. Stone, K.L. Wecklenburg, M.N. Torhans: Arch. Int. Pharmacodyn, 117, 419 [1958]), barra giratoria (W.J. Kinnard, C. J. Carr: J. Pharmacol. Exp. Ther. 121, 354 [1957]), defensa con-
tra la mortalidad por fisostigmina (T. Nose, M. Kojima: Europ. J. Pharmacol. 10, 83 [1970]), efecto potenciador de iohimbina (R.M. Quintin: Brit. J. Pharmacol. 21, 51 [1963]), efecto cal-

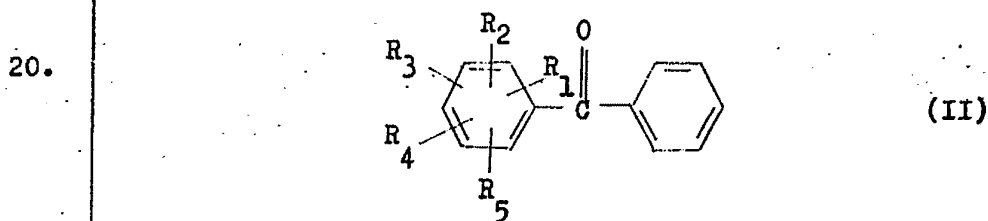
30.

5. mante del dolor (C. Bianchini, J. Franceschini: Brit. J. Pharm. Chemother. 9, 280 [1954]). Como sustancia comparativa se empleó fenobarbital. El fenobarbital y los compuestos de la fórmula general (I) se administraron en dosis de 40 mg/kg. 120 mg/kg y 150 mg/kg por vía oral.

10. Los compuestos de fórmula general (I) eran ineficaces en las dosis indicadas en el ensayo efectuado según los métodos arriba descritos. El fenobarbital dispone ya en una dosis de 40 mg/kg un fuerte efecto anticonvulsivo, incoordinador de los músculos y sedante.

Los compuestos de fórmula general (I) tienen, por lo tanto, también la ventaja de que, contrario al fenobarbital, no actúan sobre el sistema nervioso central.

15. Los nuevos derivados de benzhidrol α -sustituídos, de efecto farmacológico, se pueden obtener según cualquiera de los procedimientos arbitrarios en si conocidos, por ejemplo: haciendo reaccionar benzofenonas, de fórmula general:



25. donde el significado de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es el mismo de arriba, con compuestos organometálicos que contienen un grupo etilo o un grupo vinilo, especialmente con haluros de magnesio etílico, o bien haluros de magnesio vinílico, descomponiendo el complejo de Grignard y separando el compuesto obtenido de fórmula general (I), y, en caso dado, haciendo reaccionar los productos

30.

obtenidos a sus sales de adición de ácido o sales amónicas cuaternarias, o, si el producto se obtiene en forma de una sal de adición de ácido, liberando en caso dado la base y/o formando la sal amónica cuaternaria de la base libre.

5. Una forma de realización preferente del procedimiento consiste en hacer reaccionar las benzofenonas de fórmula general (II) con un haluro de magnesio etílico o vinílico, preferentemente con bromuro de magnesio etílico, o ioduro de magnesio etílico, o bien bromuro de magnesio vinílico o cloruro de magnesio vinílico, en presencia de disolventes orgánicos anhidro. El reactivo de Grignard se emplea como mínimo en cantidad equimolar. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico no cededor de protones, por ejemplo, en éteres alicíclico, tales como tetrahidrofurano o dioxano, en éteres alifáticos, tales como etilenglicoldimetiléter, dietiléter, di-n-butiléter, en hidrocarburos alifáticos o aromáticos, tales como ligroina, benceno, tolueno, xileno, o también en las mezclas de los disolventes mencionados. La temperatura de reacción se encuentra entre -10°C y el punto de ebullición del medio disolvente empleado, convenientemente se trabaja a una temperatura entre -10°C y 100°C. Terminada la reacción se descompone el complejo de Grignard con ácidos minerales diluidos, por ejemplo, con ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, o convenientemente se descompone con solución acuosa de cloruro amónico y el compuesto formado de fórmula general (I) y se separa. El producto se puede purificar por destilación o recristalización.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

30. Los compuestos de fórmula general (I) se pueden hacer reaccionar, si se desea, mediante métodos en si conocidos a sus sales de adición de ácido o sales amónicas cuaternarias. Para la cuaternización se pueden emplear haluros de alquilo infe-

5. rior o alquienilo inferior, rectos o ramificados, así como haluros bencílicos. También se pueden emplear alquilsulfatos de cadena recta. La reacción se efectúa en un medio disolvente, por ejemplo, en acetona, etanol o acetonitrilo en el punto de ebullición del disolvente o bajo presión a temperaturas más altas.

 Los compuestos de fórmula general (II) empleados como productos de partida, se pueden obtener según procedimientos conocidos por la literatura, por ejemplo, según la síntesis de cetona de Friedel-Crafts.

10. Los compuestos de la presente invención, farmacológicamente eficaces, se pueden emplear en la medicina en forma de preparados medicinales. Los preparados medicinales se obtienen formulando los compuestos de la presente invención con agentes auxiliares y excipientes orgánicos o inorgánicos, sólidos o

15. líquidos, fisiológicamente compatibles. Los preparados se pueden aplicar por vía enteral, parenteral o topical. Como sustancia excipiente se emplean aquellas sustancias que no reaccionan con los nuevos compuestos. Excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, alcohol, gelatina, propilenglicol, aceites vegetales,

20. colesterina, fécula, lactosa, talco, goma, estearato de magnesio, así como los demás excipientes usuales en la farmacia. Los preparados se pueden esterilizar.

 Los preparados medicinales pueden contener, además, adyuvantes, tales como por ejemplo, agentes de conservación, de humectación y de emulsión, estabilizadores, facilitadores de 25. la disolución, sales adecuadas para la variación de la presión osmótica o tampones, así como otras sustancias farmacológicamente valiosas. Los preparados medicinales se preparan según métodos en si conocidos. Para la obtención de preparados inyectables se 30. disuelven los compuestos de la presente invención, en forma de

sus sales de adición de ácido o sales amónicas cuaternarias, en solución salina fisiológicamente libre de sustancias provocadoras de fiebre o en agua dos veces destilada, la solución, en caso dado, se esteriliza y a continuación se llena en ampollas esteriles.

El procedimiento de la presente invención se describe con más detalle a base de los ejemplos siguientes, sin que por ello quede limitada a los mismos.

Ejemplo 1.

2-amino-5-cloro- α -etil-benzhidrol

De 9,7 g de virutas de magnesio y 38,15 g de bromuro etílico se prepara en 115 cc de éteranhidro el bromuro de magnesio etílico. A la solución enfriada del compuesto de Grignard se gotean 23,2 g de 2-amino-5-cloro-benzofenona en 350 cc de éter anhídrido, teniéndose cuidado de que la temperatura no sobrepase los -5°C . La mezcla de reacción se sigue agitando aún a 0°C durante 30 minutos. Transcurrida la reacción, que se puede seguir por cromatografía de capa delgada, se vierte la mezcla de reacción en una solución de cloruro amónico en agua de hielo. La fase etérica se lava primeramente con solución de cloruro sódico, después neutro con agua y a continuación se seca sobre sulfato sódico. Después de separar el éter por destilación se obtienen 18,3 g de 2-amino-5-cloro- α -etil-benzhidrol. El producto se puede recristalizar en n-heptano.

Punto de fusión: $91,5 - 92^{\circ}\text{C}$.

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}$:

Calculado: C 68,83 % H 6,16 % Cl 13,55 % N 5,35 %

Encontrado: C 68,70 % H 6,21 % Cl 13,52 % N 5,18 %

Bandas infrarrojo características en: 700, 760, 820, 885, 3200 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 215, 250, 370nm.
max

Mediante empleo de un producto de partida correspondientemente seleccionado se obtienen, en la forma descrita en el ejemplo 1, los compuestos siguientes:

5. 4-fenil- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 100 - 101°C.

Análisis para: C₂₁H₂₀O:

Calculado: C 87,46 % H 6,99 %

Encontrado: C 87,51 % H 7,08 %

10. Bandas infrarrojo características en: 700, 765, 775, 835, 3560 cm⁻¹.

Espectro ultravioleta: λ EtOH 257 nm.
max

4-ciclopentil- β -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 180 - 182 ° C/0,2 Torr

15. Análisis para C₂₀H₂₄O:

Calculado: C 85,66 % H 8,63 %

Encontrado: C 85,61 % H 8,42 %

Bandas infrarrojo características en: 700, 760, 830, 2880, 2960, 3480, 3570 cm⁻¹.

20. Espectro ultravioleta: λ EtOH 222, 254, 259, 265, 273 nm.
max

3-amino-4-piperidino- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 103 - 104°C

Análisis para: C₂₀H₂₆N₂O:

25. Calculado: C 77,38 % H 8,44 % N 9,03 %

Encontrado: C 77,49 % H 8,70 % N 8,95 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 760, 805, 880, 2820, 2940, 3300, 3370, 3460, 3580 cm⁻¹.

Espectro ultravioleta: λ EtOH 221, 296 nm.
max

30.

4-ciano- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 81,5 - 82,5 ° C

Análisis para: $C_{16}H_{15}NO$:

5. Calculado: C 80,98 % H 6,37 % N 5,90 %

Encontrado: C 81,40 % H 6,24 % N 6,00 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 760, 840, 2240, 3540 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 242 nm.
max.

10. 3-amino-4-morfolino- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 136-137°C

Análisis para: $C_{19}H_{24}N_2O$:

Calculado: C 83,04 % H 7,74 % N 8,97 %

Encontrado: C 73,14 % H 7,80 % N 9,00 %

15. Bandas infrarrojo características en: 705, 775, 810, 875, 2820, 3300, 3380, 3440 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 297 nm.
max.

3-amino-4-cloro- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 103°C

20. Análisis para: $C_{15}H_{16}ClNO$:

Calculado: C 68,83 % H 6,16 % Cl 13,55 % N 5,35 %

Encontrado: C 69,01 % H 6,18 % Cl 13,68 % N 5,17 %

Bandas infrarrojo características en: 700, 760, 800, 870, 3220, 3320 cm^{-1} .

25. Espectro ultravioleta: λ EtOH 218, 297 nm.
max.

3-amino-4-(N,N-diisobutilamino)- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 83-84°C

Análisis para: $C_{23}H_{34}N_2O$:

Calculado: C 77,92 % H 9,76 % N 7,90 %

30. Encontrado: C 77,87 % H 9,61 % N 7,92 %

Bandas infrarrojo características en: 700, 760, 830, 890, 2810, 2870, 2960, 3300, 3450, 3390 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH: 298 nm.
max.

4-(2-metoxi-etil)- α -etil-benzhidrol

5.

Análisis para: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$:

Encontrado: C 79,96 % H 8,20 %

Calculado: C 80,10 % H 8,16 %

Bandas infrarrojo características en: 700, 760, 1110, 3500 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 259, 263, 273 nm.
max.

10.

3-amino-4-(N-metil-piperazino)- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 154-155°C

Análisis para: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$:

Calculado: C 73,81 % H 8,36 % N 12,91 %

15.

Encontrado: C 73,75 % H 8,38 % N 13,03 %

Características en bandas infrarrojo: 705, 765, 815, 885, 2805, 2830, 3260, 3350, 3440 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 297 nm.
max.

4-morfolinometil- α -etil-benzhidrol

20.

Punto de fusión: 95-96°C

Análisis para: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$:

Calculado: C 77,13 % H 8,09 % N 4,50 %

Encontrado: C 77,24 % H 8,20 % N 4,56 %

25.

Bandas infrarrojo características en: 700, 760, 865, 1110, 2820, 3460 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 255, 260, 264 (Inflexión) 270
max. (Inflexión) nm.

2-metil- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 109-113°C/0,05 Torr

30.

Análisis para: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$:

Calculado: C 84,91 % H 8,02 %

Encontrado: C 84,76 % H 7,89 %

Características en bandas infrarrojo: 700, 750, 770, 3500 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ Et OH 211, 259, 265, 272 nm.
max.

5.

4-bencil- α -etil-benzhidrol

Punto de ebullición: 172-176°C/0,1 Torr

Análisis para: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}$:

Calculado: C 87,37 % H 7,33 %

Encontrado: C 87,56 % H 7,34 %

10.

Características en bandas infrarrojo: 700, 745, 760, 850, 3460, 3570 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 224, 254 nm
max.

4-metiltio- α -etil-benzhidrol

15.

Punto de ebullición: 148-152°C/0,1 Torr

Análisis para: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{OS}$:

Calculado: C 74,37 % H 7,02 % S 12,41 %

Encontrado: C 74,19 % H 7,13 % S 12,32 %

3-trifluormetil- α -etil-benzhidrol

20.

Análisis para: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}$:

Calculado: C 68,56 % H 5,39 % F 20,34 %

Encontrado: C 68,55 % H 5,42 % F 20,18 %

Características en bandas infrarrojo: 700, 800, 760, 1080, 1120, 1170, 1320, 3400 cm^{-1} .

25.

Espectro ultravioleta: λ EtOH 259, 265, 271 nm.
max.

2-trifluormetil- α -etil-benzhidrol

Punto de ebullición: 91-94°C/0,15 Torr

Análisis para: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}$:

30.

Calculado: C 68,56 % H 5,39 % F 20,34 %

Encontrado: C 68,64 % H 5,44 % F 20,27 %

Características en bandas infrarrojo: 700, 750, 770, 1000, 1130, 1160, 1310, 3500 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 215, 260, 266, 273 nm.
max.

4-trifluormetil- α -etil-benzhidrol

5.

Punto de ebullición: 102-103°C/0,12 Torr

Análisis para: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}$:

Calculado: C 68,61 % H 5,39 % F 20,34 %

Encontrado: C 68,61 % H 5,55 % F 20,28 %

10.

Características en bandas infrarrojo: 700, 760, 835, 1070, 1120, 1170, 1325, 3400 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 219, 253, 259, 264 nm.
max.

2,3,4,5,6-pentafluor- α -etil-benzhidrol

Punto de ebullición: 82-84°C/0,15 Torr

15.

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{O}$:

Calculado: C 59,61 % H 3,67 % F 31,43 %

Encontrado: C 59,80 % H 3,38 % F 31,50 %

Características en bandas infrarrojo: 700, 760, 990, 3400 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 259, 264 nm.
max.

20.

2,4-diclor- α -etil-benzhidrol

Punto de ebullición: 136-138°C/0,1 Torr

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}$:

Calculado: C 64,07 % H 5,02 % Cl 25,22 %

Encontrado: C 64,21 % H 5,13 % Cl 25,41 %

25.

Características en bandas infrarrojo: 700, 770, 880, 825, 1050, 1095, 3500 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 254, 259, 264, 280 nm.
max.

3-Jod- α -etil-benzhidrol

30.

Punto de ebullición: 136-139°C/0,04 Torr

Calculado: C 53,26 % H 4,47 % J 37,52 %

Encontrado: C 53,11 % H 4,71 % J 37,44 %

Características en bandas infrarrojo: 700, 765, 785, 3400 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 253, 258 nm.
max.

5.

Punto de ebullición: 124-125°C/0,02 Torr

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}$:

Calculado: C 73,02 % H 6,13 % Cl 14,37 %

Encontrado: C 72,87 % H 6,28 % Cl 14,36 %

10.

Características en bandas infrarrojo: 695, 700, 740, 785, 1075, 3400 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 255, 259, 274 nm.
max.

2-fluor- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 52,5-53,5°C

15.

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FO}$:

Calculado: C 78,23 % H 6,57 % F 8,25 %

Encontrado: C 78,39 % H 6,75 % F 8,25 %

Características en bandas infrarrojo: 700, 760, 770, 3500 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 262, 268 nm.
max.

20.

Punto de fusión: 50,5-51,5°C

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}$:

Calculado: C 73,03 % H 6,13 % Cl 14,37 %

Encontrado: C 73,00 % H 6,21 % Cl 13,39 %

25.

Características en bandas infrarrojo: 700, 750, 760, 3350 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 254, 259, 265 nm.
max.

4-fluor- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 135-137°C/5 Torr

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FO}$

30.

Calculado: C 78,23 % H 6,57 % F 8,25 %

Encontrado: C 78,26 % H 6,29 % F 8,42 %

Características en bandas infrarrojo: 700, 760, 830, 3500 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 260, 265, 271 nm.
max.

5.

4-clor- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 153-155°C/ 0,3 Torr

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClO}$:

Calculado: C 73,02 % H 6,13 % Cl 14,37 %

Encontrado: C 72,84 % H 5,84 % Cl 14,49 %

10.

Características en bandas infrarrojo: 700, 765, 830, 3500 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 223, 254, 259, 275 nm.
max.

3,4-diclor- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 140-142°C/0,1 Torr

15.

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}$:

Calculado: C 64,07 % H 5,02 % Cl 25,22 %

Encontrado: C 64,22 % H 5,13 % Cl 25,11 %

Características en bandas infrarrojo: 700, 755, 825, 880, 1070, 3400 cm^{-1} .

20.

Espectro ultravioleta: λ EtOH 258, 264, 272, 281 nm.
max.

3,4,5-trimetoxi- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 123-124°C

Análisis para: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$:

25.

Calculado: C 71,50 % H 7,33 %

Encontrado: C 71,41 % H 7,18 %

Características en bandas infrarrojo: 705, 760, 835, 855, 1010, 1130, 1140, 3460 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 218, 268, 273 nm.
max.

30.

4-terc.-butil- α -etil-benzhidrol

Punto de ebullición: 148-150°C/0,4 Torr

Análisis para: $C_{19}H_{24}O$:

Calculado: C 85,02 % H 9,01 %

Encontrado: C 84,84 % H 9,14 %

5. Características en bandas infrarrojo: 700, 765, 830, 3450 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 258, 263 nm.
max.

4-carboxi- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 125,5-129,5°C

10. Análisis para: $C_{16}H_{16}O_3$:

Calculado: C 74,98 % H 6,29 %

Encontrado: C 75,12 % H 6,41 %

Características en bandas infrarrojo: 700, 760, 850, 1670, 2400, 3200, 3540 cm^{-1} .

15. Espectro ultravioleta: λ EtOH 243 nm.
max.

4-aminometil- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 97,5-98,5°C

Análisis para: $C_{16}H_{19}NO$:

20. Calculado: C 79,63 % H 7,94 % N 5,80 %

Encontrado: C 79,44 % H 8,12 % N 5,91 %

Características en bandas infrarrojo: 705, 770, 815, 2700-3500, 3300, 3370 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 221, 260, 264 nm.
max.

25. 3-amino- α -etil-benzhidrol

Análisis para: $C_{15}H_{17}NO$:

Calculado: C 79,26 % H 7,54 % N 6,16 %

Encontrado: C 79,28 % H 7,71 % N 5,99 %

30. Características en bandas infrarrojo: 705, 710, 760, 780, 3300, 3320, 3400, 3480 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{EtOH (HCl)}}$ 253, 260 nm.
max.

4-brom- α -etil-benzhidrol

Punto de ebullición: 140°C/0,8 Torr

Análisis para: $C_{15}H_{15}BrO$:

5. Calculado: C 61,87 % H 5,19 % Br 27,44 %

Encontrado: C 62,06 % H 5,25 % Br 27,45 %

Características en bandas infrarrojo: 700, 760, 820, 3500 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 221, 253, 259, 269 nm.
max.

10. 2,5-dimetil- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 38-39°C

Análisis para: $C_{17}H_{20}O$:

Calculado: C 84,95 % H 8,39 %

Encontrado: C 85,10 % H 8,59 %

15. Características en bandas infrarrojo: 700, 760, 820, 880,
3500 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 270, 278 nm.
max.

Ejemplo 2

20. 4-(β -dietilamino-etoxi)- α -etil-benzhidrol

A la solución enfriada a -10°C del reactivo de Grignard obtenido de 3,88 g de virutas de magnesio y 17,44 g de bromuro etílico en 60 cc de éter anhidro se gotea la solución de 24 g de 4-(β -dietilamino-etoxi)-benzofenona en 120 cc de éter anhidro. La mezcla de reacción se agita intensamente. Su temperatura se deja subir a 0°C. A esta temperatura se agita durante 30 minutos. Seguidamente se hierve la mezcla de reacción durante 15 minutos bajo reflujo. Transcurrida la reacción, que se puede seguir bien por cromatografía de capa delgada, se vierte la mezcla de reacción en una solución acuosa de cloruro

25.

30.

- amónico enfriada con hielo. La fase etérica se separa. La fase acuosa se agita en dos veces, en total con 60 cc de éter. Las fases etéricas se reúnen, se lavan neutro, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y el éter se separa por destilación. El residuo sólido se recristaliza en etanol. Se obtienen 18,1 g de un producto que funde a 58 - 59°C.

Análisis para: $C_{21}H_{29}NO_2$

Calculado: C 77,02 % H 8,93 % N 4,28 %

Encontrado: C 77,04 % H 9,17 % N 4,11 %

10. Bandas infrarrojo características en: 700, 755, 830, 1030, 1250, 3150 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{EtOH max.}}$ 228, 275, 282 nm.

15. Mediante selección adecuada de los productos de partida se obtienen en forma análoga los compuestos siguientes:

4-n-butyl- α -etil-benzhidrol

Punto de ebullición: 144 - 145°C/0,1 Torr.

Análisis para: $C_{19}H_{24}O$.

Calculado: C 85,02 % H 9,01 %

20. Encontrado: C 84,82 % H 9,24 %

Bandas infrarrojo características en: 700, 760, 830, 3500 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{EtOH max.}}$ 258, 264, 272 nm.

2-metoxi- α -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 62 - 63°C.

25. Análisis para: $C_{16}H_{18}O_2$.

Calculado: C 79,31 % H 7,49 %

Encontrado: C 79,50 % H 7,27 %

30. Bandas infrarrojo características en: 700, 745, 760, 1020, 1240, 3500 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{EtOH max.}}$ 228, 275, 282 nm.

La solución etanólica de 4-(β -dietilamino-etoxi)- α -etil-benzhidrol se trata con la solución etanólica de la cantidad equivalente de ácido fumárico. A la solución enfriada a -15°C se agrega éter, precipitándose así el hidrofumarato del producto. La sal se separa por filtración, se lava con éter y después se seca. El hidrofumarato del 4-(β -dietilamino-etoxi)- α -etil-benzhidrol funde a $108,5 - 109,5^{\circ}\text{C}$.

5.

Ejemplo 3

Etobromuro de 4-(β -dietilamino-etoxi)- α -etil-benzhidrol.

10.

16,3 g de 4-(β -dietilamino-etoxi)- α -etil-benzhidrol se disuelven en 250 cc de acetonitrilo y a la solución se le agregan 14 cc de bromuro etílico. La mezcla se hierve durante dos horas bajo reflujo y después se deja reposar durante la noche. Al día siguiente se evapora la solución bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en acetona. Se obtienen 17,4 g del compuesto cuaternario cristalino que funde a 113°C .

15.

Ejemplo 4

2-(N-benzoil-amino)-5-cloro- α -etil-benzhidrol

5,2 g de 2-amino-5-cloro- α -etil-benzhidrol se disuelven en 100 cc de acetona anhidro y se acila en presencia de 3,4 g de hidrogenocarbonato sódico anhidro con 2,82 g de cloruro benzoílico. Transcurrida la reacción se retira la sal inorgánica por filtración, el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en alcohol. Se obtienen 5 g de un producto que funde a $188 - 189^{\circ}\text{C}$.

20.

25.

Análisis para: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$:

Calculado: C 72,22 % H 5,51 % Cl 9,69 % N 3,83 %

Encontrado: C 72,18 % H 5,68 % Cl 9,49 % N 3,91 %

30.

Bandas infrarrojo características en: 700, 770, 835, 870, 1300,

1540, 1650, 3250 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}}$ 218, 277 nm.

Ejemplo 5

5.

4-hidroxi- λ -vinil-benzhidrol

A 184 cc de una solución 3,4 molar de cloruro de magnesio de vinilo, preparada con tetrahidrofurano, se agregan en el plazo de 30 minutos 20 g de 4-hidroxi-benzofenona en 180 cc de éter anhidro. La mezcla de reacción se sigue agitando a 0°C aún durante una hora y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente se vierte la mezcla de reacción en solución acuosa de cloruro amónico enfriada con hielo. La fase etérica se lava neutra con agua y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de separar el éter se obtienen 22,6 g del compuesto de vinilo de arriba. El producto se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y n-hexano.

10.

15.

Punto de fusión: 104 - 105°C.

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$

Calculado: C 79,62 % H 6,24 %

Encontrado: C 79,55 % H 6,18 %

20.

Bandas infrarrojo características en: 700, 770, 830, 1640, 3280, 3410 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: $\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{max}}$ 228, 278 nm.

25.

Mediante selección correspondiente de los productos de partida se obtienen en la forma descrita en el ejemplo 2 los siguientes compuestos:

2-fluor- λ -vinil-benzhidrol

Punto de ebullición: 91-93°C

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FO}$

30.

Calculado: C 78,92 % H 5,74 % F 8,32 %

Encontrado: C 79,04 % H 5,81 % F 8,18 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 765, 770, 1220, 3460, 3580 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 263, 269 nm.
max.

5.

2,4-dimetil- α -vinil-benzhidrol

Análisis para: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$:

Calculado: C 85,67 % H 7,61 %

Encontrado: C 85,78 % H 7,57 %

10.

Bandas infrarrojo características en: 705, 760, 825, 870, 2870, 2930, 3460, 3560 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 272, 283 nm.
max.

3-amino-4-cloro- α -vinil-benzhidrol

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}$:

15.

Encontrado: C 69,42 % H 5,37 % Cl 13,59 % N 5,41 %

Calculado: C 69,36 % H 5,43 % Cl 13,65 % N 5,39 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 765, 805, 875, 3220, 3325 cm^{-1} .

20.

Espectro ultravioleta: λ EtOH 215, 294 nm.
max.

2,4-dimetoxi- α -vinil-benzhidrol

Punto de fusión: 52-53°C

Análisis para: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$:

Calculado: C 75,53 % H 6,71 %

25.

Encontrado: C 75,53 % H 6,88 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 765, 820, 860, 1030, 1210, 3560 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 278, 283 nm.
max.

30.

2,5-dimetil- α -vinil-benzhidrol

Punto de ebullición: 103-104°C

Análisis para: $C_{17}H_{18}O$:

Calculado: C 85,67 % H 7,61 %

Encontrado: C 85,58 % H 7,59 %

5. Bandas infrarrojo características en: 705, 765, 815, 850, 2870, 2930, 3460, 3550 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 255 (Inflexión), 262, 266, 272, max. 279 nm.

3-trifluormetil- α -vinil-benzhidrol

10. Punto de ebullición: 91-92°C

Análisis para: $C_{16}H_{13}F_3O$:

Calculado: C 69,05 % H 4,71 % F 20,48 %

Encontrado: C 69,12 % H 4,69 % F 20,52 %

15. Bandas infrarrojo características en: 705, 760, 810, 1125, 1335, 3450, 3360 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 255 (Inflexión), 260, 266, 272 nm. max.

2,4-diclor- α -vinil-benzhidrol

Punto de ebullición: 136-137°C

Análisis para: $C_{15}H_{12}Cl_2O$:

20. Calculado: C 64,53 % H 4,33 % Cl 25,40 %

Encontrado: C 64,61 % H 4,28 % Cl 25,51 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 760, 825, 870, 3460, 3570 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 257, 261, 267, 283 nm. max.

25. 3-Iod- α -vinil-benzhidrol

Punto de ebullición: 129-131°C

Análisis para: $C_{15}H_{13}JO$:

Calculado: C 53,39 % H 3,90 % J 37,75 %

30. Encontrado: C 53,50 % H 3,92 % J 37,58 %

Bandas infrarrojo características en: 700, 765, 785, 3460, 3560 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 254, 260 (Inflexión), 280 (Inflexión)
max. nm.

4-brom- α -vinil-benzhidrol

Punto de ebullición: 122-123°C

5.

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}$:

Calculado: C 62,30 % H 4,53 % Br 27,64 %

Encontrado: C 62,15 % H 4,48 % Br 27,53 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 765, 825, 3450,
3560 cm^{-1} .

10.

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 254, 260, 286, 277 nm.
max.

2-cloro- α -vinil-benzhidrol

Punto de ebullición: 123-125°C

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClO}$:

15.

Calculado: C 73,62 % H 5,35 % Cl 14,49 %

Encontrado: C 73,57 % H 5,38 % Cl 14,41 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 760, 3440, 3570 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 255, 259, 264 nm.
max.

20.

4-fluor- α -vinil-benzhidrol

Punto de ebullición: 106-108°C

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FO}$:

Calculado: C 78,92 % H 5,74 % F 8,32 %

Encontrado: C 78,77 % H 5,71 % F 8,14 %

25.

Bandas infrarrojo características en: 705, 760, 835, 3460-3570 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ_{EtOH} 255 (Inflexión), 261, 266, 283 nm.
max.

3,4-diclor- α -vinil-benzhidrol

Punto de ebullición: 139-141°C

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}$:

30.

Calculado: C 64,53 % H 4,35 % Cl 25,40 %

Encontrado: C 64,37 % H 4,31 % Cl 25,28 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 775, 825, 885, 3460, 3570 cm^{-1} .

5. Espectro ultravioleta: λ EtOH 261, 267, 275, 284 nm.
max.

4-terc.-butil- α -vinil-benzhidrol

Punto de ebullición: 122-124°C

Análisis para: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}$:

10. Calculado: C 85,67 % H 8,33 %

Encontrado: C 85,71 % H 8,28 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 765, 835, 1365, 1395, 2870, 2960, 3460, 3560 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 256 (Inflexión), 260, 266 (Inflexión)
max.

15. 274 (Inflexión) nm.

3-cloro- α -vinil-benzhidrol

Punto de ebullición: 134-136°C

Análisis para: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClO}$:

Calculado: C 73,62 % H 5,35 % Cl 14,49 %

20. Encontrado: C 73,47 % H 5,31 % Cl 14,57 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 755, 790, 3460, 3570 cm^{-1} .

Espectro ultravioleta: λ EtOH 256, 261, 267, 277 nm.
max.

3,4,5-trimetoxi- α -vinil-benzhidrol

25. Punto de ebullición: 84-85°C

Análisis para: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$:

Calculado: C 71,98 % H 6,71 %

Encontrado: C 72,10 % H 6,73 %

30. Bandas infrarrojo características en: 705, 760, 840, 1135, 1450, 3440 cm^{-1} .

- Espectro ultravioleta: λ EtOH 268-272, 281 (Inflexión) nm.
max.
- 4-cloro- α -vinil-benzhidrol
- Punto de ebullición: 134-136°C
5. Análisis para: $C_{15}H_{13}ClO$:
- Calculado: C 73,62 % H 5,35 % Cl 14,49 %
- Encontrado: C 73,51 % H 5,36 % Cl 14,35 %
- Bandas infrarrojo características en: 705, 760, 830, 3460, 3570 cm^{-1} .
10. Espectro ultravioleta: λ EtOH 256, 261, 267, 278 nm.
max.
- 4-nitro- α -vinil-benzhidrol
- Punto de ebullición: 152-154°C
15. Análisis para: $C_{15}H_{13}NO_3$:
- Calculado: C 70,58 % H 5,13 % N 5,49 %
- Encontrado: C 70,68 % H 5,10 % N 5,51 %
- Bandas infrarrojo características en: 700, 770, 855, 1600, 1350, 1500, 1520, 3550 cm^{-1} .
- Espectro ultravioleta: λ EtOH 276 nm.
max.
20. 4-(β -diatilamino-atoxi)- α -vinil-benzhidrol
- Punto de ebullición: 168-172°C
- Análisis para: $C_{21}H_{27}NO_2$:
- Calculado: C 77,50 % H 8,36 % N 4,30 %
- Encontrado: C 77,49 % H 8,21 % N 4,41 %
25. Bandas infrarrojo características en: 705, 765, 835, 1050, 1250, 2820, 3100-3500 cm^{-1} .
- Espectro ultravioleta: λ EtOH 229, 276, 283 nm.
max.
- 4-n-butil- α -vinil-benzhidrol
- Punto de ebullición: 136-138°C
30. Análisis para: $C_{19}H_{22}O$:

Calculado: C 85,67 % H 8,33 %

Encontrado: C 85,86 % H 8,21 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 765, 835, 2860, 2880, 2940, 2970, 3460, 3570 cm^{-1} .

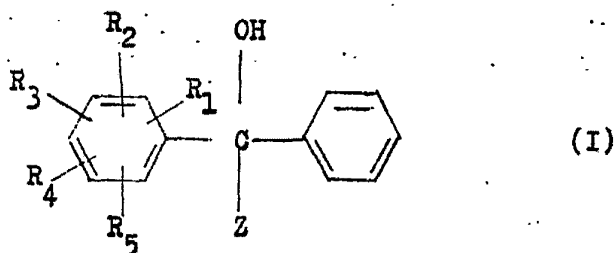
5. Espectro ultravioleta: λ EtOH 260, 265 nm.
max.

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteran su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de benzhidrol-~~o~~-sustituídos de fórmula general:

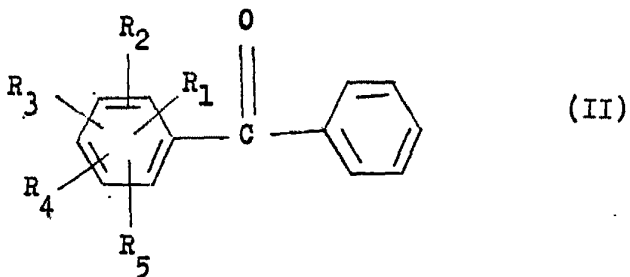
15.



20.

25. en la que Z significa un grupo etilo o vinilo, R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, grupos hidrocarburo alifáticos inferiores, rectos o ramificados, saturados o insaturados, grupos trihalogenometilo, nitro, nitrilo, grupos hidroxilo o hidroxialquilo en caso dado esterificados o eterados, grupos amino o aminoalquilo inferior, en caso dado acilados, grupos alquilamino inferior o grupos mercapto en caso dado esterificados o eterados, R_3 , R_4 y R_5 pueden ser iguales
30. o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, grupos hidrocarburo-

- ro alifáticos inferiores, rectos o ramificados, saturados o insaturados, grupos cicloalquilo, grupos aralquilo o arilo, grupos trihalogenometilo, nitro, nitrilo, grupos hidroxilo o hidroxialquilo, que en caso dado pueden estar esterificados o eterados,
5. grupos carboxilo, en caso dado esterificados, o grupos amino o aminoalquilo inferior, en caso dado acilados, grupos alquilo inferior-amino o grupos dialquilo inferior-amino que, en caso dado, bajo inclusión de un átomo de carbono, nitrógeno u oxígeno forman un anillo, grupos alquilaminoalquilo o grupos dialquilaminoalquilo que, en caso dado, bajo inclusión de un átomo de carbono, nitrógeno u oxígeno forman un anillo, en cada caso con parte alquilo inferior, grupos mercapto en caso dado esterificados o eterados, bajo la condición de que cuando Z significa el grupo etilo: R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 no pueden significar todos simultáneamente hidrógeno y no todos pueden significar simultáneamente grupos metilo; cuando R_1 , R_2 , R_3 y R_4 significan hidrógeno, entonces R_5 tiene otro significado que el grupo amino en la posición 2 ó 4, el grupo dimetilamino en la posición 2 ó 4, el grupo 1-pirrolidinilmetilo en la posición 2, bromo, el grupo metilo o metoxi en la posición 4; cuando R_1 , R_2 y R_3 significan hidrógeno, entonces R_4 y R_5 tienen otros significados que el grupo 2,4-dimetoxi, o bien 3,4-dimetoxi; cuando R_1 y R_2 significan hidrógeno, entonces R_3 , R_4 y R_5 tienen otros significados que 2,4,5- o bien 2,4,6-trimetoxi, 4-metoxi-3,5-dimetilo o
10. 2-amino-3,5-dibromo; y en el caso de que Z significa el grupo vinilo: cuando R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 significan hidrógeno, entonces R_5 tiene un significado distinto al grupo metilo en la posición 4 o hidrógeno, así como las sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias de estos compuestos, caracterizado
15. porque benzofenonas de fórmula general:
- 20.
- 25.
- 30.



5.

10.

donde el significado de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 es el mismo indicado para la fórmula general (I) se hacen reaccionar con haluro de magnesio etílico o vinílico, el complejo de Grignard obtenido se descompone y el compuesto así obtenido de fórmula (I) se aísla de la mezcla de reacción y, en caso dado, el producto obtenido se transforma en una sal de adición de ácido o en una sal amónica cuaternaria y/o de la sal obtenida se libera la base.

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en un medio disolvente.

3.- Procedimiento para la obtención de derivados de benzhidrol- α -sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20.

Esta Memoria consta de 40 hojas escritas a máquina por una sola cara.

1 JUL 1976

Madrid,

RICHTER GEDEON ÉGYESZETI GYAR RT.

GÓMEZ ACEBS Y NOBES

es p. Firmado: L. Góme Ferrández