



19 ES	11 21	NUMERO 449.451	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 1-7-76	

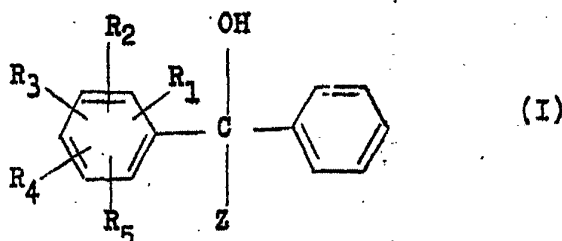
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C, C07D / A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para la obtención de derivados de benzhidrol X-sustituídos.-		
71 SOLICITANTE (S) Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.-		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 21 Gyömrői ut, Budapest X, Hungría.		
72 INVENTOR (ES) Edit Toth chem. eg., József Törley chem.eng. Dr. Szabolcs Szeberényi, Dr. Éva Pálosi, Dr. László Szporny, Dr. Sándor Görög chem.ség. Dr. Csilla Mészáros.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE Don Jaime Gómez-Acebo y Modet.		

POOR  
QUALITY

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de benzhidrol  $\alpha$ -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:



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-pirrolidinometilo 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, naftilmetilo, 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.

acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valerianico, 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.

5.

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 enzimico 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- $\alpha$ -etil-benzhidrol, el 2,4-dimetoxi- $\alpha$ -vinil-benzhidrol y el 4-( $\beta$ -dietilamino-etoxi)- $\alpha$ -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.

25. Para tales finalidades farmacéuticas se consideraba hasta ahora el (2-dietilamino-etil)- $\alpha, \alpha$ -difenilvalerato (Proa-  
30. 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)- $\alpha, \alpha$ -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 dur-
15. mieron los animales por administración intravenosa de 40 mg/kg 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 1 donde se emplean las siguientes abreviaciones:

E 16 = 2-metoxi- $\alpha$ -etil-benzhidrol

E 17 = 4-( $\beta$ -diethylamino-etoxi)- $\alpha$ -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 <sup>h</sup> /ug/100 ml
		2 <sup>h</sup>	24 <sup>h</sup>	48 <sup>h</sup>	
	E 16	+ 43	+ 43	+ 46	7,1 ± 0,83
	E 17	+ 109	+ 28	+ 33	7,6 ± 0,90
10.	Proadifeno	+ 175	- 38	- 39	8,1 ± 1,0
	Control				7,3 ± 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.

20. 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

25.

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

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- $\alpha$ -etil-benzhidrol, el 3-trifluorometil- $\alpha$ -etil-benzhidrol, el 2,5-dimetil- $\alpha$ -etil-benzhidrol, el 2-fluor- $\alpha$ -vinil-benzhidrol y el 2,4-dicloro- $\alpha$ -etil-benzhidrol un fuerte efecto inductor sobre el sistema enzimático 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 ningún efecto sobre el sistema nervioso central, mientras el fenobarbital actúa como sedante y paralizador de la respiración.

10.

Los compuestos aumentan la actividad enzimática transformadora, "destoxizante" de las sustancias xenobióticas del hígado, por ejemplo, aumentan la actividad de la glucuroniltransferasa y 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 origen. Los compuestos aceleran la regeneración del hígado,

15.

además, son adecuados para eliminar rápidamente del organismo las sustancias acumuladas en el cuerpo que provienen de las contaminaciones del ambiente, en primer lugar los insecticidas. En los agentes patógenos, acompañados de una superproducción de hormonas esteroides, se puede lograr, mediante repetida administración de los compuestos inductores, una inactivación progresiva de los

20.

25.

30.

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
10. 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,
15. se ha representado en la tabla 2.

En la tabla se ha empleado las siguientes abreviaciones:

- E 9 = 3-cloro- $\alpha$ -etil-benzhidrol
- E 11 = 2,4-dicloro- $\alpha$ -etil-benzhidrol
20. E 15 = 3-trifluormetil- $\alpha$ -etil-benzhidrol
- E 20 = 2,5-dimetil- $\alpha$ -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 $\pm$ 1.9	-	-	-
E 9	21,7 $\pm$ 2,0	15,2 $\pm$ 1,4	13,6 $\pm$ 1,4	12,4 $\pm$ 1,2
E 11	22,0 $\pm$ 2,1	16,4 $\pm$ 1,5	15,0 $\pm$ 1,4	13,0 $\pm$ 1,2
E 15	18,0 $\pm$ 1,7	14,2 $\pm$ 1,5	10,6 $\pm$ 1,2	8,8 $\pm$ 0,9
E 20	23,8 $\pm$ 1,9	18,6 $\pm$ 1,9	14,0 $\pm$ 1,3	13,0 $\pm$ 1,2
30. Fenobarbital	20,1 $\pm$ 2,0	14,3 $\pm$ 1,4	14,0 $\pm$ 1,3	12,5 $\pm$ 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 µg/ml
Control	37	6,8 ± 0,8
15. E 11	26 <sup>+</sup>	7,1 ± 0,8
E 15	23 <sup>+</sup>	7,3 ± 0,9

20. Los tiempos de valor medio biológicos son en los grupos tratados significativamente más cortos (→) 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,

25. 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])

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 +

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 $\mu$ 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 µg/g.h	%
Control	25,6 ± 2,1	
E 9	36,7 ± 3,2	+ 43
E 11	35,7 ± 2,8	+ 40
E 15	37,4 ± 3,6	+ 44
E 20	35,1 ± 2,6	+ 37

20.

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 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.

20.

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.

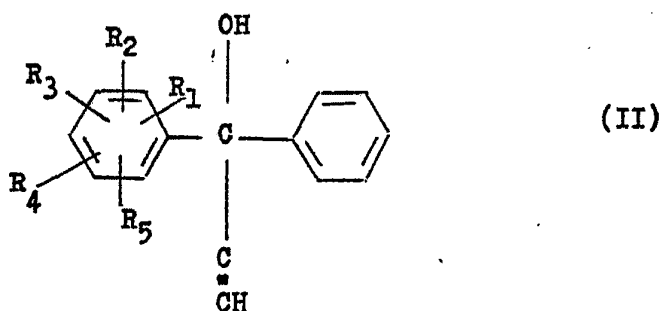
Electroshock (E.A. Swinyard, W.C. Brown, L.S. Goodman: J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319 [1952]), espasmo metrasólico (G.M.,. Evertt, R.K. Richards: J. Pharmacol. Exp. Ther. 81, 402 [1944]), espasmo tiosemicarbácido (J.P. da Vanzo, M.E. Greig, M.A. Cormin: Amer. J. Physiol. 201, 833 [1961]), espasmo estricnínico (T.L. Kerley, A.G. Richards, R.W. Begley, B.B. Abreu, L.V. Wesver: J. Pharmacol Exp. Ther. 132, 360 [1961]), espasmo nicotínico (C.A. Stone, K.L. Mecklenburg, 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 contra la mortalidad por fisostigmina (T. Nose, M. Kojima: Europ. J. Pharmacol. 10, 83 [1970]), efecto potenciador de lohimina (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 nuevos derivados de benzhidrol  $\alpha$ -sustituídos, de efecto farmacológico, se pueden obtener según cualquiera de los procedimientos arbitrarios en si conocidos, por ejemplo, reduciendo un compuesto de fórmula general:



25. donde el significado de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  es el mismo como arriba indicado y, en caso óado, los productos obtenidos se hacen reaccionar 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, en caso deseado la base se libera y/o se forma la sal amónica cuaternaria de la base libre.

Los nuevos compuestos de fórmula general (I) se obtienen, por lo tanto, según la presente invención por reducción de un compuesto etínfilico de fórmula general (II).

30. Si la reducción se realiza, por ejemplo, en presencia de

5. un catalizador adecuado para la hidrogenación parcial del enlace triple hasta la recepción de un mol de hidrógeno, calculado por un mol del compuesto de fórmula (II), entonces se obtienen compuestos de fórmula general (I) donde Z es un grupo vinilo. Como catalizador se puede emplear, por ejemplo, paladio aplicado sobre carbonato cálcico, envenenado en caso dado en presencia de quinolina con acetato de plomo o níquel Raney envenenado en presencia de piperidina con acetato de zinc.
10. Si la reducción se efectúa, por ejemplo, en presencia de paladio aplicado sobre carbón activo, carbonatos alcalino-térreos o sulfatos, o platino o níquel Raney, entonces se obtienen, después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada, compuestos de fórmula general (I) donde Z es el grupo etilo. La reducción se efectúa preferentemente en medio disolvente. Como disolvente se pueden emplear por ejemplo, alcoholes alifáticos inferiores, éteres, ésteres, hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos. La reducción se efectúa preferentemente a temperatura ambiente y presión atmosférica.
15. 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 arónicas cuaternarias. Para la cuaternización se pueden emplear haluros de alquilo inferior o alqueno 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.
20. 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 arónicas cuaternarias. Para la cuaternización se pueden emplear haluros de alquilo inferior o alqueno 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.
25. 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 arónicas cuaternarias. Para la cuaternización se pueden emplear haluros de alquilo inferior o alqueno 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.
30. Los compuestos de fórmula general (II) se

obtienen, por ejemplo, por etinilación de las benzofenonas correspondientemente sustituidas.

5. 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 líquidos, fisiológicamente compatibles. Los preparados se pueden aplicar por vía enteral, parenteral o topical.
10. 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, colessterina, fécula, lactosa, talco, goma, estearato de magnesio, así como los demás excipientes usuales en la farmacia. Los preparados se pueden esterilizar.
- 15.

- Los preparados medicinales pueden contener, además, adyuvantes, tales como por ejemplo, agentes de conservación, de humectación y de emulsión, estabilizadores, facilitadores de 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 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.
- 20.
- 25.

30. 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-fluor- $\alpha$ -vinil-benzhidrol.

5. 22,6 g de 2-fluor- $\alpha$ -etil-benzhidrol y 0,74 g de dihidrato de acetato de zinc se disuelven en una mezcla de 260 cc de metanol y 10 cc de piridina y a la solución se agregan 4,4 g de níquel Raney como catalizador. La mezcla de reacción se hidrogena a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica hasta la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada.
10. A continuación se separa por filtración del catalizador, el disolvente se separa por destilación en vacío. El residuo se recoge en benceno y el acetato de zinc se extrae por lavado con agua. La solución bencénica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y finalmente se evapora. El residuo oleaginoso se destila a una presión de 0,05 Torr. Se obtienen 21,4 g del producto en forma de un aceite incoloro.
- 15.

Punto de ebullición: 91 - 93°C

Análisis para  $C_{15}H_{13}FO$ :

20. 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:  $\lambda_{max}^{ext}$  263, 269 nm.

25. Mediante selección correspondiente de los productos de partida se obtienen los siguientes compuestos:

4-( $\beta$ -diatilamino-atoxi)- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

Punto de ebullición: 168-172°C/0,05 Torr.

Análisis para  $C_{21}H_{27}NO_2$ :

30. Calculado: C 77,50 % H 8,36 % N 4,30 %  
Encontrado: C 77,49 % H 8,21 % N 4,41 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 765, 835, 1050, 1250, 2820, 3100, 3500  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  229, 276, 283 nm.

4-n-butyl- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

5. Punto de ebullición: 136-138 $^{\circ}$ C/0,1 Torr

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

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

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

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

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  260, 265 nm.

2,4-dimetil- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

Punto de ebullición: 52-53 $^{\circ}$ C

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

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

Encontrado: C 75,52 % H 6,88 %

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

20. Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  278, 283 nm..

4-hidroxi- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

Punto de ebullición: 104-105 $^{\circ}$ C

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

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

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

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

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

30. 2,4-dimetil- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

Análisis para  $C_{17}H_{18}O$ :

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

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

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

5.

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{EtOH}$  272, 283 nm.  
max.

3-amino-4-cloro- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

Análisis para  $C_{15}H_{14}ClNO$ :

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

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

10.

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

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{EtOH}$  215, 294 nm.  
max.

15.

2,5-dimetil- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

$K_{p_{0,05}}$ : 103-104°C

Análisis para  $C_{17}H_{18}O$ :

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

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

20.

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

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

3-trifluormetil- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

25.

$K_{p_{0,1}}$ : 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 %

30.

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

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 255 (Inflexión), 260, 266, 272 nm.  
max.

2,4-diclor- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

$K_p$  0,15 : 136-137°C

Análisis para  $C_{15}H_{12}Cl_2O$ :

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  $cm^{-1}$ .

10. Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 257, 261, 267, 283 nm.  
max.

3-Jod- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

$K_p$  0,08: 129-131°C

Análisis para  $C_{15}H_{13}JO$ :

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

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

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

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 254, 260 (Inflexión), 280 (Inflexión)  
max. xion) nm.

4-Brom- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

20.  $K_p$  0,08: 122-123°C

Análisis para  $C_{15}H_{13}BrO$ :

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

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

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

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 254, 260, 266, 277 nm.  
max.

2-cloro- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

$K_p$  0,1: 123-125°C

Análisis para  $C_{15}H_{13}ClO$ :

30. Calculado: C 73,62 % H 4,35 % Cl 14,49 %

- Encontrado: C 73,57 % H 5,38 % Cl 14,41 %  
Bandas infrarrojo características en: 705, 760, 3440, 3570  $\text{cm}^{-1}$   
Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  255, 259, 264 nm.  
max.
5. 4-fluor- $\alpha$ -vinil-benzhidrol  
Kp<sub>0,09</sub>: 106-108°C  
Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FO:  
Calculado: C 78,92 % H 5,74 % F 8,32 %  
Encontrado: C 78,77 % H 5,71 % F 8,14 %
10. Bandas infrarrojo características en: 705, 760, 835, 3460,  
3570  $\text{cm}^{-1}$ .  
Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  255 (Inflexión) 261, 266, 283 nm.  
max.
15. 3,4-diclor- $\alpha$ -vinil-benzhidrol  
Kp<sub>0,1</sub>: 139-141°C  
Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>O:  
Calculado: C 64,53 % H 4,35 % Cl 25,40 %  
Encontrado: C 64,37 % H 4,31 % Cl 25,28 %
20. Bandas infrarrojo características en: 705, 775, 825, 885, 3460,  
3570  $\text{cm}^{-1}$ .  
Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  261, 267, 275, 284 nm.  
max.
25. 4-terc.-butil- $\alpha$ evinil-benzhidrol  
Kp<sub>0,03</sub>: 122-124°C  
Análisis para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O:  
Calculado: C 85,67 % H 8,33 %  
Encontrado: C 85,71 % H 8,28 %
30. Bandas infrarrojo características en: 705, 765, 835, 1365, 1395,  
2870, 2960, 3460, 3560  $\text{cm}^{-1}$ .  
Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  256 (Inflexión), 260, 266 (Inflexión), 274 (Inflexión) nm.  
max. xión)
30. 3-cloro- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

Kp<sub>0,06</sub>: 134-136°C

Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClO:

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

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

5. Bandas infrarrojo características en: 705, 755, 790, 3460, 3570 cm<sup>-1</sup>.

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  256, 261, 267, 277 nm.  
max.

3,4,5-trimetoxi- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

Punto de fusión: 84-85°C

10.

Análisis para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>:

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

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

Bandas infrarrojo características en: 705, 760, 840, 1135, 1450, 3440 cm<sup>-1</sup>.

15.

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  268-272, 281 (Inflexión)nm.  
max.

4-cloro- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

Kp<sub>0,1</sub>: 134-136°C

Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClO:

20.

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<sup>-1</sup>.

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  256, 261, 267, 278 nm.  
max.

25.

4-nitro- $\alpha$ -vinil-benzhidrol

Kp<sub>0,1</sub>: 152-154°C

Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>:

Calculado: C 70,58 % H 5,13 % N 5,49 %

Encontrado: C 70,68 % H 5,10 % N 5,51 %

30.

Bandas infrarrojo características en: 700, 770, 855, 1600, 1350, 1500, 1520, 3550  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  276 nm.  
max.

Ejemplo 2

5.

2,4-dicloro- $\alpha$ -etil-benzhidrol

10.

19,4 g de 2,4-dicloro- $\alpha$ -etil-benzhidrol se disuelven en 200 cc de benceno y después de agregar 0,48 g de paladio carbón activo al 10 % se hidrogena. Después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada (después de unos 60 minutos) el catalizador se separa por filtración, el benceno se separa por destilación. El producto en bruto (16,1 g) se destila en vacío.

Punto de ebullición: 136 - 138°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 64,21 % H 5,13 % Cl 25,41 %

Bandas infrarrojo características en: 700, 770, 880, 825, 1050, 1095, 3500  $\text{cm}^{-1}$ .

20.

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  254, 259, 264, 280 nm.  
max.

Mediante selección correspondiente de los productos de partida se obtienen en forma análoga los siguientes compuestos:

25.

3-iodo- $\alpha$ -etil-benzhidrol.

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

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

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

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

30.

Bandas infrarrojo características en: 700, 765, 785, 3400  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 253, 258 nm.  
max.

3-cloro- $\alpha$ -etil-benzhidrol.

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

Análisis para  $C_{15}H_{15}ClO$ :

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

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

Bandas infrarrojo características en: 695, 700, 740, 785, 1075,  
3400  $cm^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 255, 259, 274 nm.  
max.

10.

2-fluor- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 52,5 - 53,5°C.

Análisis para:  $C_{15}H_{15}FO$ .

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

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

Bandas infrarrojo características en: 700, 760, 770, 3500  $cm^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 262, 268 nm.  
max.

2-cloro- $\alpha$ -etil-benzhidrol.

Punto de fusión: 50,5 - 51,5°C.

Análisis para:  $C_{15}H_{15}ClO$ :

20.

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

Encontrado: C 73,00 % H 6,21 % Cl 14,39 %

Bandas infrarrojo características en: 700, 750, 760, 3350  $cm^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 254, 259, 265 nm.  
max.

25.

4-fluor- $\alpha$ -etil-benzhidrol.

Punto de ebullición: 135 - 137°C/5 Torr.

Análisis para:  $C_{15}H_{15}FO$ :

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

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

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

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  260, 265, 271 nm.  
max.

4-cloro- $\alpha$ -etil-benzhidrol.

Punto de ebullición: 153 - 155°C/0,3 Torr.

5.

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 %

Bandas infrarrojo características en: 700, 765, 830, 3500  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  223, 254, 259, 275 nm.  
max.

10.

3,4-dicloro- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de ebullición: 140 - 142°C/01 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 64,22 % H 5,13 % Cl 25,11 %

15.

Bandas infrarrojo características en: 700, 755, 825, 880, 1070, 3400  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  258, 264, 272, 281 nm.  
max.

### Ejemplo 3

20.

3,4,5-trimetoxi- $\alpha$ -etil-benzhidrol

28,3 g de 2,4,5-trimetoxi- $\alpha$ -etil-benzhidrol se disuelven en 227 cc de etanol y la solución se agita en un recipiente de hidrogenación con 11 g de níquel Raney. La mezcla de reacción se reduce hasta la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada. Después se separa el catalizador por filtración y el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida. El residuo sólido se recristaliza en n-heptano. Se obtienen 23,6 g de producto.

25.

Punto de fusión 123 - 124°C.

30.

Análisis para:  $C_{18}H_{22}O_4$ :  
Calculado: C 71,50 % H 7,33 %  
Encontrado: C 71,41 % H 7,18 %  
Bandas infrarrojo características en: 705, 760, 835, 855, 1010, 1130, 1140, 3460  $cm^{-1}$ .  
5. Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 218, 268, 273 nm.  
max.

Mediante selección correspondiente de los productos de partida se obtienen en forma análoga, además, los compuestos siguientes:

10. 4-terc.butil- $\alpha$ -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 %  
15. Bandas infrarrojo características en: 700, 765, 830, 3450  $cm^{-1}$ .  
Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 258, 263 nm.  
max.

4-carboxi- $\alpha$ -etil-benzhidrol  
Punto de fusión. 128,5-219,5°C

20. Análisis para:  $C_{16}H_{16}O_3$ :  
Calculado: C 74,98 % H 6,29 %  
Encontrado: C 75,12 % H 6,41 %  
Bandas infrarrojo características en: 700, 760, 850, 1670, 2400, 3200, 3540  $cm^{-1}$ .

25. Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 243 nm.  
max.

4-aminometil- $\alpha$ -etil-benzhidrol  
Punto de fusión: 97,5-98,5°C

Análisis para  $C_{16}H_{19}NO$ :  
Calculado: C 79,63 % H 7,94 % N 5,80 %  
30. Encontrado: C 79,44 % H 8,12 % N 5,91 %

Bandas infrarrojo características en: 705, 770, 815, 2700-3500, 3300, 3370  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  221, 260, 264 nm.  
max.

3-amino- $\alpha$ -etil-benzhidrol

5. Punto de fusión: 92-93°C

Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$ :

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

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

10. Bandas infrarrojo características en: 705, 710, 760, 780, 3300, 3320, 3400, 3480  $\text{cm}^{-1}$ .

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

2-amino-5-cloro- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 91,5-92°C

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

15. 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, 3280, 3400  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  215, 250, 370 nm.  
max.

20. 4-fenil- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 100-101°C

Análisis para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}$ :

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

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

Bandas infrarrojo características en: 700, 765, 775, 835, 3560  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{EtOH}}$  257 nm.  
max.

4-ciclopentil- $\alpha$ -etil-benzhidrol

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

Análisis para  $C_{20}H_{24}O$ :

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  $cm^{-1}$ .

5.

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 222, 254, 259, 265, 273 nm.  
max.

3-amino-4-piperidino- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 103-104°C

10.

Análisis para  $C_{20}H_{26}N_2O$ :

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  $cm^{-1}$ .

15.

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 221, 296 nm.  
max.

4-ciano- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 81,5-82,5°C

Análisis para  $C_{16}H_{15}NO$ :

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

20.

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

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

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 242 nm.  
max.

2-metil- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 109-113°C/0,05 Torr

25.

Análisis para  $C_{16}H_{18}O$ :

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

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

Bandas infrarrojo características en: 700, 750, 770, 3500  $cm^{-1}$ .

30.

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 211, 259, 265, 272 nm.  
max.

4-benzil- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 172-176°C/0,1 Torr

Análisis para  $C_{22}H_{22}O$ :

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

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

Bandas infrarrojo características en: 700, 745, 760, 850, 3460, 3570  $cm^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 224, 254 nm.  
max.

4-metiltio- $\alpha$ -etil-benzhidrol

10.

Punto de fusión: 148-152°C/0,1 Torr

Análisis para  $C_{16}H_{18}OS$ :

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

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

3-trifluormetil- $\alpha$ -etil-benzhidrol

15.

Punto de fusión: 106-108°C/0,03 Torr

Análisis para  $C_{16}H_{15}F_3O$ :

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

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

20.

Bandas infrarrojo características en: 700, 800, 760, 1080, 1120, 1170, 1320, 3400  $cm^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 259, 265, 271 nm.  
max.

2-trifluormetil- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 91-94°C/0,15 Torr

25.

Análisis para  $C_{16}H_{15}F_3O$ :

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

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

Bandas infrarrojo características en: 700, 750, 770, 1000, 1130, 1160, 1310, 3500  $cm^{-1}$ .

30.

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 215, 260, 266, 273 nm.  
max.

4-trifluormetil- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 102-103°C/0,12 Torr

Análisis para  $C_{16}H_{15}F_3O$ :

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

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

Bandas infrarrojo características en: 700, 760, 835, 1070, 1120, 1170, 1325, 3400  $cm^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 219, 253, 259, 264 nm.  
max.

2,3,4,5,6-pentafluor- $\alpha$ -etil-benzhidrol

10.

Punto de fusión: 82-84°C/0,15 Torr

Análisis para  $C_{15}H_{11}F_5O$ :

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

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

Bandas infrarrojo características en: 700, 760, 990, 3400  $cm^{-1}$ .

15.

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 259, 264 nm.  
max.

3-amino-4-cloro- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 103°C

Análisis para  $C_{15}H_{16}ClNO$ :

20.

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

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

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

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 218, 297 nm.  
max.

25.

3-amino-4-morfolino- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 136-137°C

Análisis para  $C_{19}H_{24}N_2O_2$ :

Calculado: C 73,04 % H 7,74 % N 8,97 %

30

Encontrado: C 73,14 % H 7,90 % N 9,00 %

- Bandas infrarrojo características en: 705, 775, 810, 875, 2820, 3300, 3380, 3440  $\text{cm}^{-1}$ .
- Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}$  EtOH 297 nm.
5. 3-amino-4-(N,N-diisobutilamino)- $\alpha$ -etil-benzhidrol
- Punto de fusión: 83-84°C
- Análisis para  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$ :
- Calculado: C 77,92 % H 9,67 % N 7,90 %
- Encontrado: C 77,87 % H 9,61 % N 7,92 %
10. Bandas infrarrojo características en: 700, 750, 830, 890, 2810, 2870, 2960, 3300, 3450, 3390  $\text{cm}^{-1}$ .
- Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}$  EtOH 298 nm.
- 4-(2-metoxi-etil)- $\alpha$ -etil-benzhidrol
- Análisis para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$ :
15. Calculado: C 79,96 % H 8,20 %
- Encontrado: C 80,10 % H 8,16 %
- Bandas infrarrojo características en: 700, 760, 1110, 3500  $\text{cm}^{-1}$ .
- Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}$  EtOH 259, 263, 274 nm.
20. 3-amino-4-(N-metil-piperazino)- $\alpha$ -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 %
- Encontrado: C 73,75 % H 8,38 % N 13,03 %
25. Bandas infrarrojo características en: 705, 765, 815, 885, 2805, 2830, 3260, 3350, 3440  $\text{cm}^{-1}$ .
- Espectro ultravioleta:  $\lambda_{\text{max}}$  EtOH 297nm.
- 4-morfolinometil- $\alpha$ -etil-benzhidrol
30. Punto de fusión: 95-96°C

Análisis para  $C_{20}H_{25}NO_2$ :

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

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

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

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{EtOH}$  255, 260, 264 (Inflexión), 270 (In-max. flexión) nm.

Ejemplo 4

2,5-dimetil- $\alpha$ -etil-benzhidrol

10. 94,5 g de 2,5-dimetil- $\alpha$ -etnil-benzhidrol se disuelven en 900 cc de metanol y a la solución se le agregan 10 g de catalizador de paladio al 5 % aplicado sobre carbonato cálcico. La mezcla se hidrogena hasta la recepción de la cantidad de hidrogeno calculada lo que dura unos 30 - 40 minutos. Después se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora. El residuo cristalino se recristaliza en n-heptano. Se obtienen 80,7 g de producto que funde a 38 - 39°C.

15.

Análisis para:  $C_{17}H_{20}O$ :

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

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

Bandas infrarrojo características en: 700, 760, 820, 880, 3500  $cm^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda_{EtOH}$  270, 278 nm.  
max.

4-( $\beta$ -diatilarino-etoxi)- $\alpha$ -etil-benzhidrol

25. Punto de fusión: 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 %

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

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 228, 275, 282 nm.  
max.

4-n-butyl- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 144-145°C/0,1 Torr

Análisis para  $C_{19}H_{24}O$ :

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

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

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

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 258, 264, 272 nm.  
max.

10. 2-metoxi- $\alpha$ -etil-benzhidrol

Punto de fusión: 62-63°C

Análisis para  $C_{16}H_{18}O_2$ :

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

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

15. Bandas infrarrojo características en: 700, 745, 860, 1020, 1240, 3500  $cm^{-1}$ .

Espectro ultravioleta:  $\lambda$  EtOH 228, 275, 282 nm.  
max.

Ejemplo 5

20. Etobromuro de 4-( $\beta$ -dietilamino-etoxi)- $\alpha$ -etil-benzhidrol.

16,3 g de 4-( $\beta$ -dietilamino-etoxi)- $\alpha$ -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 recristaliza en acetona. Se obtienen 17,4 g del compuesto cuaternario cristalino que funde a 113°C.

Ejemplo 6

20. 2-(N-benzoil-amino)-5-cloro- $\alpha$ -etil-benzhidrol

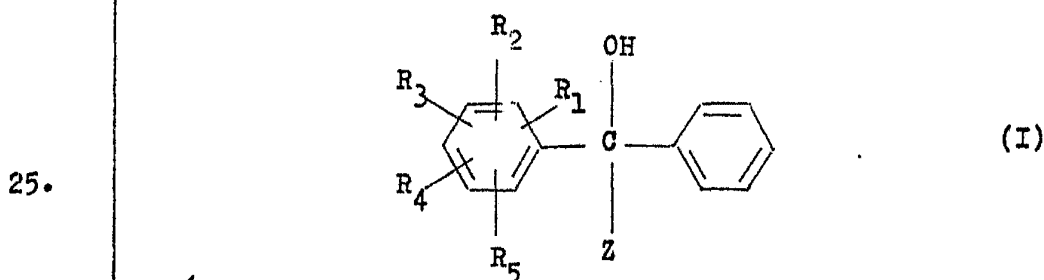
5. 5,2 g de 2-amino-5-cloro- $\alpha$ -etil-benzhidrol se disuelven en 100 cc de acetona anhidro y se acila en presencia de 3,4 g de hidrogenocarbonato sódico anhidro con 2,82 g de cloruro benzoílico. Transcurrida la reacción se retira la sal inorgánica por filtración, el disolvente se separa por destilación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

Análisis para:  $C_{22}H_{20}ClNO_2$ :

Calculado: C 72,22 % H 5,51 % Cl 9,69 % N 3,83 %  
10. Encontrado: C 72,18% H 5,68 % Cl 9,49 % N 3,91 %  
Bandas infrarrojo características en: 700, 770, 835, 870, 1300, 1540, 1650, 3250  $cm^{-1}$ .  
Espectro ultravioleta:  $\lambda_{max}$  EtOH 218, 277 nm.

15. 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 alteren su principio fundamental.

20. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de benzhidrol  $\alpha$ -sustituídos de la fórmula general:

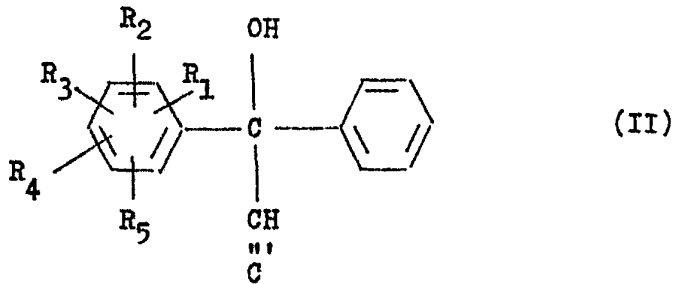


en la que Z significa un grupo etilo o vinilo,  $R_1$  y  $R_2$  pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, grupos hidrocarburo alifáticos inferiores, rectos o ramificados, sa-

5. turados 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
10. 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 eterados.
15. 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
20. 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
25. 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  $R_3$  y  $R_4$  y  $R_5$  tienen otros significados que 2,4,5-, o bien 2,4,6-trimetoxi, 4-metoxi-3,5-dimetilo o 2-am-
- 30

no-3,5-dibromo; y en el caso de que Z significa el grupo vinilo: cuando R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> significan hidrógeno, entonces R<sub>5</sub> tiene un significado distinto al grupo metilo en la posición 4 o hidrógeno, así como las sales de adición de ácido y las sales amónicas cuaternarias de estos compuestos, caracterizado porque un compuesto de fórmula general:

5.



15.

donde el significado de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es el mismo como arriba indicado, se reduce y, en caso dado, los productos obtenidos se hacen reaccionar 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, en caso deseado se libera la base y/o se forma la sal amónica cuaternaria de la base libre.

20.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa en presencia de un catalizador, preferentemente en presencia de níquel Raney o en caso dado paladio, platino, rutenio, aplicados sobre un soporte, mediante introducción de hidrógeno molecular.

25.

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

Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a máquina por una sola cara

Madrid, 20 JUL. 1976

RICHTER GEDBON VEGBYESZETI GYAR RT.

I. GÓMEZ ACEGÓ Y ROJAS

P. P. Firmador: J. Suarez Diaz

*José Suárez Díaz*