

P.- 46.951

O.3. PC/CA-H.7985 bis  
cas 57-0/1162

388026

-6 FEB



**Memoria descriptiva**

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE	<u>07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE	<u>e</u> <u>k</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de INSTITUT DE RECHERCHES CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES APPLIQUEES (I.R.C.E.B.A.)

~~entidad de nacionalidad~~ sociedad francesa de responsabilidad limitada

con domicilio en 8, rue Godot-de-Mauroy, Paris, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE BENCILFENOLES HALOGENADOS" (Clase Internacional 007c)

Prioridad: Francia 13 de Febrero de 1.970 N° 705194

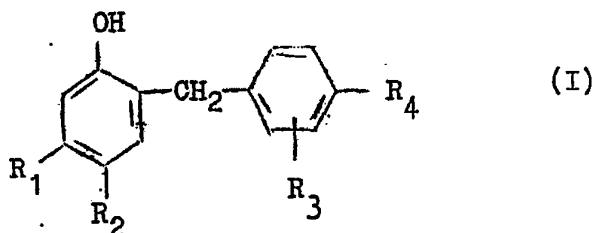
# 388026



6 FEB 1971  
P. 46.951  
03.PC/CA-H.7985bis  
Cas 57-0/1162

El presente invento concierne a nuevos bencilfenoles halogenados, que responden a la fórmula general siguiente:

5



10

en la cual  $R_1$  es un átomo de hidrógeno cuando  $R_2$  es el radical bromo o flúoro, o bien  $R_1$  es un grupo trifluorometilo cuando  $R_2$  es un átomo de hidrógeno;  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o de cloro en posiciones 2' o 3'.

15

$R_4$  es un radical cloro o flúoro.

Ya se han preparado diversos bencilfenoles sustituidos por halógeno o trifluorometilo en el núcleo fenólico, y se ha estudiado su actividad bacteriostática. No obstante, se ha encontrado ahora que los bencilfenoles igualmente sustituidos por uno o varios átomos de halógeno en el núcleo bencilo, tienen una actividad bacteriostática netamente más elevada que los precedentes.

Se pueden preparar los compuestos de fórmula I, según el invento, por un procedimiento de sín-

25

2-2-71

- 2 -

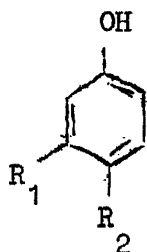
388026

-6



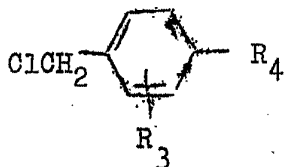
tesis del tipo Friedel-Craft, que consiste en hacer reaccionar un fenol de fórmula

5



10 en la cual  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido arriba, con un cloruro de bencilo sustituido, de fórmula:

15



20 en la cual  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido arriba, en presencia de cloruro de zinc en calidad de catalizador, preferentemente en el seno de un disolvente tal como cloroformo y a la temperatura de reflujo del disolvente. Se trabaja con un exceso estequiométrico de fenol con relación al cloruro de bencilo, de manera que se evita la formación del derivado dibencil-sustituido en posiciones 2,6 del fenol.

25

El modo de trabajo general es el siguiente

388026



te:

Cantidades proporcionales a 1 mol de fenol y a 0,75 moles de cloruro de bencilo sustituido son puestas en solución en 800 cm<sup>3</sup> de cloroformo anhidro.

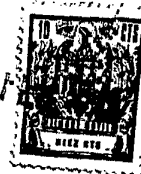
5 Se añaden a continuación 0,06 moles de cloruro de zinc fundido triturado y se calienta a suave reflujo durante un tiempo de 15 a 24 horas. Después de enfriamiento, se añaden a la mezcla de reacción 800 ml de agua, se agita y se decanta. La fase orgánica es lavada con agua hasta  
10 pH 7, luego es secada sobre sulfato de sodio. El disolvente es evaporado y el residuo es sometido a una destilación bajo presión reducida.

Utilizando este modo de trabajo, se han preparado los compuestos siguientes, que están dados a  
15 título de ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1.- (Dicloro-2',4'-bencil)-2-fluoro-4-fenol.

57 g de para-fluorofenol y 73 g de cloruro de dicloro-2,4-bencilo son puestos en solución en  
20 400 cm<sup>3</sup> de cloroformo anhidro. Se añaden 8 g de cloruro de zinc fundido triturado, y se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de enfriamiento se añaden 400 ml de agua, a la mezcla de reacción, se agita y se decanta. Se retira la fase orgánica que se lava dos veces  
25 más con 400 ml de agua, lo cual permite obtener un pH

388026



de 6,8; después se la seca sobre 50 g de sulfato de sodio, y finalmente se la deseca. El disolvente es recogido por filtración, luego es evaporado, y el residuo es sometido a destilación bajo presión reducida.

5 Una primera fracción que pasa entre 80 y 118°C bajo 1/2 mm de mercurio está constituida por las materias primas que no han reaccionado.

El producto buscado pasa más allá de 180°C. Se hace cesar la operación cuando la temperatura ha llegado a 210°C, dejando en el fondo del alambique una cierta cantidad de producto dibencil-sustituído, cuya formación es inevitable.

15 Se recogen 57 g del producto buscado: (dicloro-2',4'-bencil)-2-fluoro-4-fenol, lo cual corresponde a un rendimiento de 42%.

El producto recogido permanece en sobrefusión, y luego cristaliza fácilmente en forma de cristales.

20 Una purificación suplementaria se puede obtener por recristalización en éter de petróleo.

El producto obtenido funde a 75°C en el bloque Maquenne.

25 Ejemplos 2 a 10: Adoptando el mismo modo de trabajo que en el Ejemplo 1, se preparan igualmente los compuestos siguientes según el invento, de los cua-

388026



los se indica el nombre químico, la fórmula empírica,  
el peso molecular y las constantes físicas: punto de  
fusión (p. de f.) medido en el bloque de Maquonne, pun-  
to de ebullición (p. de eb.) bajo vacío, e índice de  
5 refracción  $n$ .

Ejemplo 2: (fluoro-4-bencil)-2-fluoro-4-  
-fenol

10  $C_{13} H_{10} F_2 O = 220$   
p. de eb.  $1,5 = 130 - 140^{\circ}$   
 $n_{23^{\circ}C} = 1,5565$

Ejemplo 3: (cloro-4'-bencil)-2-fluoro-4-  
-fenol

15  $C_{13} H_{10} Cl FO = 236,5$   
p. de f. =  $41^{\circ}C$

Ejemplo 4: (dicloro-3',4'-bencil)-2-fluo-  
ro-4-fenol

20  $C_{13} H_9 Cl_2 FO = 271$   
p. de f. =  $75^{\circ}C$

Ejemplo 5: (fluoro-4'-bencil)-2-bromo-4-  
-fenol

25  $C_{13} H_{10} Br FO = 281$   
p. de f. =  $67^{\circ}C$

Ejemplo 6: (cloro-4'-bencil)-2-bromo-4-  
-fenol

25  $C_{13} H_{10} Br Cl O = 297,5$

388026

26



p. de f. = 52°C

Ejemplo 7: (dicloro-2',4'-bencil)-2-bromo-4-fenol

$C_{13} H_9 Br Cl_2 O = 332$

5

p. de f. = 59°C

Ejemplo 8: (dicloro-3',4'-bencil)-2-bromo-4-fenol

$C_{13} H_9 Br Cl_2 O = 332$

p. de f. = 63°C

10

Ejemplo 9: (dicloro-2',4'-bencil)-2-trifluorometil-5-fenol

$C_{14} H_9 Cl_2 F_3 O = 321$

p. de f. = 80°C

15

Ejemplo 10: (dicloro-3',4'-bencil)-2-trifluorometil-5-fenol

$C_{14} H_9 Cl_2 F_3 O = 321$

p. de eb.  $0,4 = 135°C$

$\eta_{23,5°C} = 1,5438$

20 Se ha determinado la actividad bacterios-  
tática "in.vitro" de los compuestos del invento, com-  
párandola con la de los dos compuestos testigo que no  
presentan ninguna sustitución halogenada en el núcleo  
del grupo bencilo, es decir para los derivados para-  
-fluorados del fenol según el invento con la del ben-  
25 cil-2-fluoro-4-fenol, y para los derivados para-broma-

388026



dos con la del bencil-2-bromo-4-fenol.

Para cada compuesto se ha estudiado, por una parte, la actividad frente a la cepa Gram + del estafilococo Londres, tomada como cepa de referencia, y por otra parte, la actividad frente a la cepa Gram - de Escherichia Coli.

El ensayo se efectúa en el caldo de cultivo de la fórmula siguiente:

	Peptona bacteriológica exenta	
10	de indol	40% en peso
	Cloruro de sodio	5% en peso
	Glucosa	2% en peso
	pH	7-7,2

El método utilizado es el de las diluciones sucesivas del compuesto experimentado. Se efectúa un primer ensayo con una concentración de 1 milésima. Luego se efectúan ensayos sucesivos con diluciones que varían de milésima en milésima hasta 1/10.000; después de 10 milésimas en 10 milésimas para las concentraciones entre 1/10.000 y 1/100.000; y de 100 milésimas en 100 milésimas para las concentraciones entre 1/100.000 y 1/1.000.000. Si el compuesto es encontrado como activo en 1/1.000.000, se efectúa una nueva serie de ensayos con diluciones que van de millonésima en millonésima.

388026

6 FEB.



Se efectúan independientemente dos series de ensayos con las mismas diluciones respectivas, y los resultados de las dos series deben ser idénticos.

Se examinan los cultivos al cabo de 24  
5 horas, para evaluar la actividad de compuesto en el ensayo.

Los resultados están dados en la Tabla I, donde figuran las concentraciones mínimas activas, frente a bacterias Gram + y a bacterias Gram - , de los diversos compuestos según el invento, y de dos compuestos  
10 no halogenados sobre el núcleo del grupo bencilo utilizados como testigos de comparación: el bencil-2-fluoro-4-fenol (testigo A) y el bencil-2-bromo-4-fenol (testigo B).

Según esta tabla, se observa que los compuestos según el invento tienen, en su conjunto, una actividad más elevada frente a bacterias Gram + que los compuestos análogos no sustituidos por halógeno en el núcleo del grupo bencilo. Los compuestos más activos  
15 frente a estas bacterias son, por una parte, los compuestos que presentan dos sustituyentes halogenados sobre el grupo bencilo (Ejemplos 1, 4, 7 y 8) y, por otra parte, los compuestos que presentan un sustituyente trifluorometilo en posición 5 del núcleo fenol (Ejemplos  
20 9 y 10). Los compuestos más activos frente a bacterias  
25

388026



Gram - son los compuestos bromo-4-sustituídos.

TABLA I

5	Compues to	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	<u>Concentración mínima ac-</u> <u>tiva</u>	
						Gram +	Gram -
	Testi-						
	go A	H	F	H	H	1/60.000	1/20.000
	ejem-						
10	plo 2	H	F	H	F	1/50.000	1/10.000
	ejem-						
	plo 3	H	F	H	Cl	1/100.000	1/90.000
	ejem-						
	plo 1	H	F	Cl en 2'	Cl	1/1.000.000	1/30.000
15	ejem-						
	plo 4	H	F	Cl en 3'	Cl	1/800.000	1/60.000
-----							
	Testi-						
	go B	H	Br	H	H	1/100.000	1/100.000
20	ejem-						
	plo 5	H	Br	H	F	1/400.000	1/100.000
	ejem-						
	plo 6	H	Br	H	Cl	1/600.000	1/30.000
	ejem-						
25	plo 7	H	Br	Cl en 2'	Cl	1/500.000	

2-2-71

388026



TABLA I (Continuación)

Compuos to	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Concentración mínima ac-	
					tiva	
					Gram +	Gram -
5	Ejem-					
	plo 8	H	Br	Cl en 3'	Cl	1/700.000
-----						
	Ejem-					
	plo 9	CF <sub>3</sub>	H	Cl en 2'	Cl	1/1.000.000
10	Ejem-					
	plo 10	CF <sub>3</sub>	H	Cl en 3'	Cl	1/800.000
-----						

15 Se han estudiado la toxicidad aguda y la toxicidad crónica de los compuestos según el invento.

La DL<sub>50</sub> ha sido determinada con lotes de 10 ratones SWISS que pesan de 17 a 21 g. Se administra el producto peroralmente en suspensión en aceite de oliva, y se hace variar la concentración del producto en esta suspensión de manera que el volumen de líquido ingerido sea uniformemente de 0,4 ml por 20 g de peso.

20 La tabla siguiente da los grados de mortalidad observados con dosis crecientes del producto del ejemplo 3 (cloro-4'-bencil)-2-fluoro-4-fenol.

25

388026

-6 FEB. 1971



MORTALIDAD

	<u>Dosis en</u>	<u>el mismo</u>	<u>24 horas</u>	<u>del 3º día</u>	<u>en %</u>
	<u>mg/kg</u>	<u>día</u>	<u>después</u>	<u>al 8º día</u>	
	500	0	0	0	0
5	1.000	0	3	0	30
	1.500	0	8	0	80
	2.000	1	8	0	90
	2.500	0	10	0	100

10

La dosis máxima tolerada para el producto del Ejemplo 3 es por lo tanto de 500 mg/kg y la  $DL_{50}$  es de 1350 ± 230 mg/kg.

15

En la rata, la  $DL_{50}$  determinada en las mismas condiciones se eleva a un valor entre 2000 y 2500 mg/kg. A partir de 1500 mg/kg, se observa una irritación de las paredes del estómago.

20

Las  $DL_{50}$  han sido determinadas en el ratón para todos los compuestos de los ejemplos 1 a 10 administrados por vía oral; estas se sitúan, para todos estos compuestos, entre 1,3 y 2 g/kg.

25

En el curso de ensayos de toxicidad crónica de tres meses, efectuados sobre ratas a las cuales se administraban por vía oral dosis de 50 y 200 mg/kg del compuesto del Ejemplo 3, no se ha observado

388026

-6 FEB



ningún signo de toxicidad, ninguna acción sobre la curva de peso. ninguna modificación macroscópica ni microscópica del estómago, del corazón, de los pulmones, de los riñones, del bazo y del hígado.

5 El producto se encuentra en las orinas en una concentración de aproximadamente 40% de las dosis ingeridas, bien sea bajo forma libre, bien sea bajo forma conjugada, lo cual muestra que su absorción y su paso por la circulación general son buenos.

10 Los compuestos según el invento, según los primeros ensayos clínicos efectuados, son particularmente activos en los casos de anginas, de neumopatías y de broncopatías, y en las afecciones odonto-estomatológicas. La dosis terapéutica eficaz es en general de 1 a 2 g por día en un adulto que pesa 60 kg.

15 El producto activo puede ser incorporado, en la dosis unitaria de 200 a 500 mg, según la práctica farmacéutica corriente en un excipiente farmacéutico conveniente, y administrado por vía oral bajo forma  
20 de comprimidos, de cápsulas de gelatina o de cápsulas oleosas, estando particularmente bien adaptada esta última forma a los compuestos según el invento. Estos pueden ser administrados igualmente por vía rectal bajo forma de supositorios.

25

2-2-71

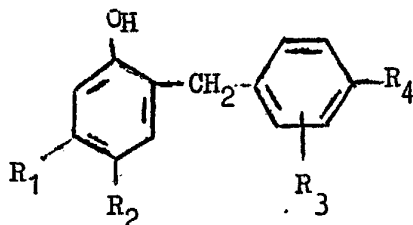


5

REIVINDICACIONES

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

15 1.- Procedimiento de preparación de bencilfenoles halogenados de fórmula:



25

2-2-71

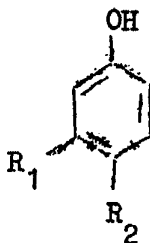
388026

6 FEB 1961



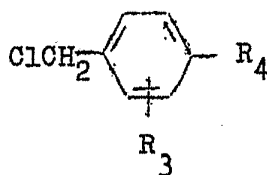
en la cual  $R_1$  es un átomo de hidrógeno cuando  $R_2$  es un grupo fluoro o bromo, o bien  $R_1$  es un grupo trifluorometilo cuando  $R_2$  es un átomo de hidrógeno;  $R_3$  es un átomo de hidrógeno o de cloro en posiciones 2' o 3';  $R_4$  es un grupo cloro o fluoro, caracterizado porque se hace reaccionar un fenol de fórmula:

10



en la cual  $R_1$  y  $R_2$  se han definido arriba, con el cloruro de bencilo sustituido de fórmula:

15



20

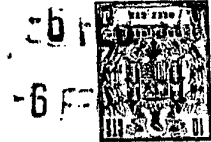
*Re*  
en la cual  $R_3$  y  $R_4$  se han definido arriba, en la proporción de al menos 1 mol de fenol por 0,75 moles de cloruro de bencilo, en presencia de cloruro de zinc como catalizador, en el seno de un disolvente y a la tempe-

25

2-2-71

-15 -

388026



ratura de reflujo de este disolvente.

2.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el (dicloro-2',4'-bencil)-2-fluoro-4-fenol.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el (fluoro-4'-bencil)-2-fluoro-4-fenol.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el (cloro-4'-bencil)-2-fluoro-4-fenol.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el (dicloro-3',4'-bencil)-2-fluoro-4-fenol.

15 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el (fluoro-4'-bencil)-2-bromo-4-fenol.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el (cloro-4'-bencil)-2-bromo-4-fenol.

20 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el (dicloro-2',4'-bencil)-2-bromo-4-fenol.

*Rey*  
25 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el (dicloro-3',4'-bencil)-2-bromo-4-fenol.

388026

-6 F



10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el (dicloro-2',4'-bencil)-2-trifluorometil-5-fenol.

5 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el (dicloro-3',4'-bencil)-2-trifluorometil-5-fenol.

12.- Procedimiento de preparación de bencil fenoles halogenados.

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

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

Madrid,

P.A.

-6 FEB. 1971

15

20

25

RMM  
2-2-71

Alberic de Eizaburu  
Por Poder