

21 oct. 1975



Int. C. 076 15/02711/24//A.611 31/01

NUMERO 433.293

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un .a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,

Indiana, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE COMPUESTOS ARILACETILENO"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 428.163 del 26-12-73



21 EN 1975

1

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de arilacetileno no vedosos que son útiles como agentes antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos, y antitrombóticos.

5

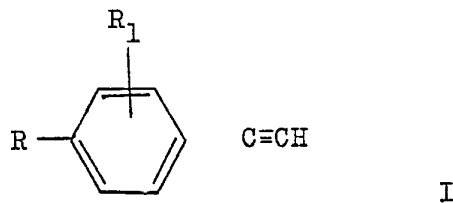
El 4-bifenilacetileno sin sustituir se reportó primeramente en 1973, véase Beilstein [5] 6,1334, 1336. Los 3-bifenilacetilenos sustituidos y sin sustituir se describen en la patente suiza nº 0833046.

10

Los compuestos 4-bifenilacetileno sustituidos no han sido descritos previamente.

La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de arilacetileno novedosos de la fórmula I

15



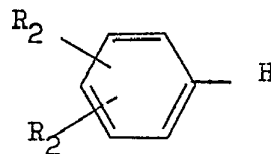
20

En la que R_1 representa hidrógeno, cloro, fluor, metilo o metoxi; y R representa

(1) fenilo;

(2) fenilo sustituido de la fórmula

25



30

en la que cada una de R_2 independientemente representa

cloro, fluor o metilo; o

(3) cicloalquilo de C_5 a C_7 ;

sujeto a la limitación de que cuando menos una

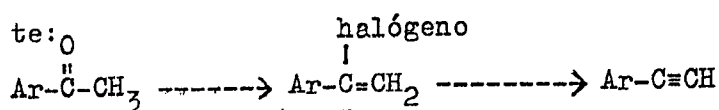


21 ENE 1975

1 de R₁ y R₂ sea diferente de hidrógeno;

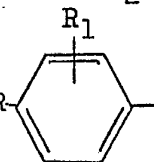
caracterizado en que se halogena la acetona correspondiente seguida por la deshidrohalogenación.

5 Los compuestos novedosos de la presente invención se preparan por cualquiera de los diferentes métodos sintéticos. El método que más se prefiere es el siguiente:



10

en la que Ar es R-



15

En este método, se halogena una acetofenona, típicamente bromada o clorada, para obtener un alfa-haloestireno, que a la deshidrohalogenación produce el compuesto deseado. Aún cuando la halogenación de un compuesto carbonilo generalmente se lleva a cabo con pentabromuro o pentacloruro de fósforo, se han obtenido resultados equivalentes en la síntesis de la presente utilizando una mezcla de pentahaluro de fósforo con el correspondiente oxihaluro de fósforo. Las cantidades de estos agentes no son críticos; convenientemente se emplea un exceso y el oxihaluro de fósforo sirve como medio de reacción. Sin embargo, pueden utilizarse otros medios de reacción inertes, tales como benceno o tolueno. La reacción procede mejor a temperaturas elevadas, tales como entre 40 y 200°C. La separación y, si se desea la purificación, se llevan a cabo por medio de procedimientos convencionales.

25

30

En la segunda etapa de este método de reacción se deshidrohalogena el alfa-haloestireno resultante. La identidad del reactivo no es crítica; dan buenos resultados



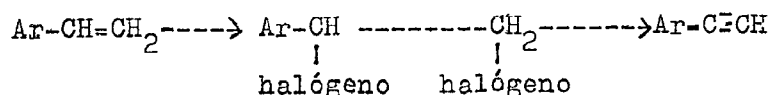
1

bases fuertes tales como amida de sodio, amida de litio o amida de potasio en solución en amoniaco líquido, o butóxido terciario de potasio en difenilsulfóxido. La deshidrohalogenación de preferencia se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre -30 y 0°C. La separación y la purificación si se desea, pueden llevarse a cabo por medio de procedimientos convencionales.

5

En un método alternativo sintético, se halogena (Br, Cl, o I) un arilestireno y subsecuentemente se deshidrohalogena:

10



15

La reacción de halogenación generalmente procede a temperaturas bajas, tales como -20°C y 20°C utilizando como medio de reacción un disolvente orgánico inerte tal como cloroformo, cloruro de metileno, éter dietílico, benceno o tolueno. La separación y la purificación se llevan a cabo por procedimientos convencionales.

20

La subsecuente reacción de deshidrohalogenación se lleva a cabo como se explica anteriormente en el primer método sintético.

Los siguientes ejemplos ilustran la síntesis de los compuestos de la presente invención.

EJEMPLO 1: (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno

25

Se calienta a 60°C durante 20 horas una mezcla de 86,5 gramos de 4'-(2-fluorofenil)acetofenona, 94 gramos de pentacloruro de fósforo y 225 mililitros de oxicluro de fósforo. Después de enfriar la mezcla se evapora al vacío y el residuo que contiene 4-(2-fluorofenil)-alfa-cloroestireno, se azeotropa 4 veces con benceno seco. El resi-

30



1 duo se disuelve en tetrahidrofurano y se añade gota a gota
a una solución de amida de sodio preparada por la adición
de 46 gramos de sodio metálico a 1.500 mililitros de amo-
niaco líquido que contiene unos cuantos miligramos de clo-
5 ruro férrico. Después de añadir 750 mililitros de éter die-
tílico seco, la reacción se agita durante toda la noche. La
reacción se trata con 150 mililitros de una solución de clo-
ruro de amonio saturada y luego 100 mililitros de agua y se
vacía sobre hielo. Se separa la capa orgánica y la capa -
10 acuosa se extrae con éter dietílico y acetato de etilo. Los
extractos orgánicos combinados se lavan con agua, con ácido
clorhídrico al 5% y agua, y se secan sobre sulfato de sodio.
La evaporación de los disolventes al vacío deja un residuo
líquido el que se destila fraccionariamente para producir
15 30,7 gramos de (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno, punto de
ebullición 94-97°C/0,2 mm. $n_D^{24} = 1.6185$. Al reposar, el com-
puesto se solidifica, punto de fusión 28,5-31,0°C.

En análisis calculado para $C_{14}H_9F$:
C, 85,69; H, 4,62; F, 9,68.

20 Encontrado: C, 85,46; H, 4,45; F, 9,39.

EJEMPLOS 2 A 13:

Se prepararon los siguientes compuestos de
la acetona indicada de acuerdo con el método del ejemplo 1,
utilizando cantidades apropiadas de pentacloruro de fósforo
25 oxiclорuro de fósforo, amida de sodio y amoniaco: (3-metoxi-
4- fenilfenil)acetileno, punto de ebullición 133-134°C/0,2
milímetros, a partir de 3'-metoxi-4'-fenilacetofenona.

Análisis calculado para $C_{15}H_{12}O$: C, 86,51;
H, 5,81.

30 Encontrado: C, 86,26; H, 5,94.



1 (3-cloro-4-ciclohexilfenil)acetileno, punto de ebullición
108-112°C/0,4 mm. $n_D^{25} = 1.5698$, a partir de 3'-cloro-4'-ci-
clohexilacetofenona.

5 Análisis calculado para $C_{14}H_{15}Cl$: C, 76,88
H, 6,91.

Encontrado: C, 76,73, H, 6,84.

(4-(2-clorofenil)fenil)acetileno, punto de ebullición 101-
106°C/0,1 mm. a partir de 4'-(2-clorofenil)acetofenona.

10 Análisis calculado para $C_{14}H_9Cl$: C, 79,06;
H, 4,27; Cl 16,67.

Encontrado: C, 78,92; H, 4,55; Cl, 16,41.

(2-metoxi-4-fenilfenil)acetileno, punto de fusión 53-55°C
a partir de 2'-metoxi-4'-fenilacetofenona.

15 Análisis calculado para $C_{15}H_{12}O$: C, 86,51;
H, 5,81; O, 7,68.

Encontrado: C, 86,43; H, 6,07; O, 7,48.

(4-(3-fluorofenil)fenil)acetileno, punto de ebullición 87-
89°C/0,07 mm. $n_D^{25} = 1.6229$, a partir de 4'-(3-fluorofenil)
acetofenona.

20 Analisis calculado para $C_{14}H_9F$: C, 85,69,
H, 4,62; F, 9,68.

Encontrado: C, 85,48; H, 4,87; F, 9,40.

25 (4-(2,4-difluorofenil)fenil)acetileno, punto de ebullición
95-101°C/0,1 mm. a partir de 4'-(2,4-difluorofenil)acetofe-
nona.

Análisis calculado para $C_{14}H_8F_2$: C, 78,50;
H, 3,76.

Encontrado: C, 78,48; H, 4,01.

30 (4-(2,5-difluorofenil)fenil)acetileno, punto de ebullición
100-102°C/0,2 mm. a partir de 4'-(2,5-difluorofenil)acetofeno-
na.



21 E.C. 975

1 Análisis calculado para $C_{14}H_8F_2$: C, 78,50,
H, 3,76.

Encontrado: C, 78,71; H, 4,03.

5 (4-(2,6-difluorofenil)fenil)acetileno, punto de fusión 81-
83°C, a partir de 4'-(2,6-difluorofenil)acetofenona.

Análisis calculado para $C_{14}H_8F_2$: C, 78,50;
H, 3,76, F, 17,74.

Encontrado: C, 78,27, H, 3,99; F, 17,98.

10 (4-(o-tolil)fenil)acetileno, punto de fusión 29-30°C, a par
tir de 4'-(o-tolil)acetofenona.

Análisis calculado para $C_{15}H_{12}$: C, 93,71;
H, 6,29.

Encontrado: C, 93,50; H, 6,38.

15 (3-metil-4-fenilfenil)acetileno, punto de fusión 57-59°C, a
partir de 3'-metil-4'-fenilacetofenona.

Análisis calculado para $C_{15}H_{12}$: C, 93,71,
H, 6,29.

Encontrado: C, 91,63; H, 6,24.

20 (3-cloro-4-fenilfenil)acetileno, punto de ebullición 97-
100°C/0,09 mm. a partir de 3'-cloro-4'-fenilacetofenona.

Análisis calculado para $C_{14}H_9Cl$: C, 79,06;
H, 4,27.

Encontrado: C, 78,81; H, 4,07.

25 (3-fluoro-4-fenilfenil)acetileno, punto de ebullición 103°C/
0,6 mm. a partir de 3'-fluoro-4'-fenilacetofenona.

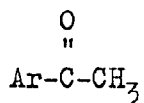
Análisis calculado para $C_{14}H_9F$: C 85,69;
H, 4,62; F, 9,68.

Encontrado: C, 85,48; H, 4,66; F, 9,42.

30 Los compuestos que se emplean como materiales
de partida en el primer método sintético:

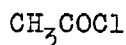
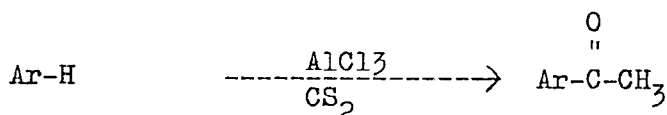


1

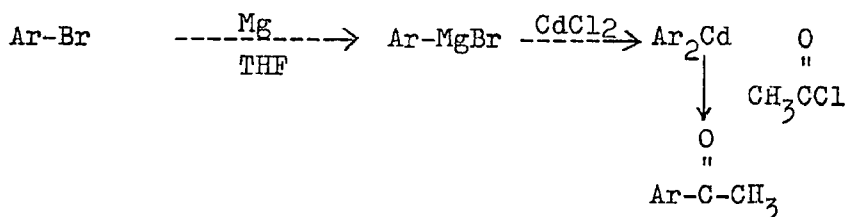


Se preparan en si mismos por procedimientos conocidos. Algunos de dichos procedimientos son los siguientes:

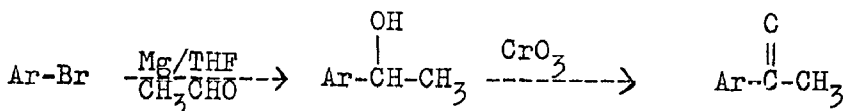
5



10

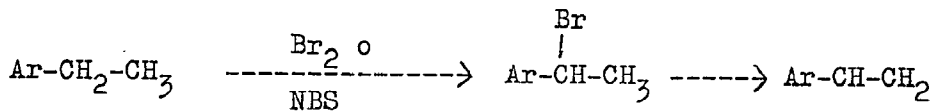
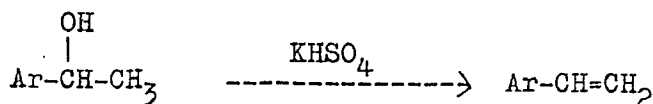


15

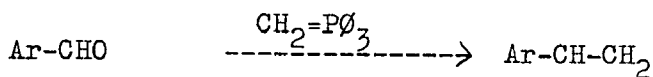


De manera similar, los compuestos que se van a emplear como materiales de partida en el segundo método sintético también se preparan por procedimientos conocidos:

20



25



Preparaciones representativas son las siguientes:

Se enfría una solución de 200 gramos de 2-fluorobifenilo en 1500 mililitros de CS₂ entre 0 y 5°C y se trata con 200 gramos de cloruro de aluminio durante un periodo de 140 minutos y luego con 113 gramos de cloruro de acetilo

30



1 durante un periodo de 165 minutos. La mezcla se deja calen-
tar hasta la temperatura ambiente y se agita durante toda
la noche. La mezcla de reacción se vacía después cuidadosa-
5 mente sobre hielo y ácido clorhídrico, y el material orgá-
nico se extrae con una mezcla de éter dietílico y acetato
de etilo. El extracto orgánico se lava con agua, hidróxido
de sodio al 10% y agua, y se seca sobre sulfato de sodio.
La evaporación de los solventes al vacío y la recristaliza-
ción del residuo sólido de hexano de la (4'-(2-fluorofenil)
10 acetofenona.

Esta se recristaliza de hexano para dar dos cosechas.
La primer cosecha, 173 gramos, punto de fusión
84,5-86,5°C.

15 Análisis, calculado para $C_{14}H_{11}FO$: C, 78,49; H,
5,18; F, 8,87.

Encontrado: C, 77,23; H, 4,75; F, 10,00.

La segunda cosecha, 51,1 gramos, punto de fusión
85-87°C.

20 Análisis, calculado para $C_{14}H_{11}FO$; C, 78,49; H,
5,18; F, 8,87.

Encontrado: C, 78,40; H, 5,35; F, 8,89.

25 En otra preparación, se prepara un reactivo de Gri-
ñard permitiendo que 5,3 gramos de Mg reaccionen con 54 gra-
mos de 2-fluoro-4-bromobifenilo en tetrahydrofurano. Se añ-
de gota a gota una solución de 9,7 gramos de acetaldehído
en 100 mililitros de tetrahydrofurano a la solución enfria-
da de Griñard. Después de que la adición ha quedado comple-
ta se añaden otros 125 mililitros de tetrahydrofurano y la
solución se agita durante toda la noche a la temperatura am-
30 biente.

21 ENE. 1975



1 Después de enfriarse, se añaden 165 mililitros de
una solución saturada de cloruro de amonio gota a gota, se-
guida por 100 mililitros de agua. Después de calentarla a
5 la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vacía so-
bre hielo. El producto se extrae en éter y el extracto de
éter se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato de
10 sodio, y el éter se evapora al vacío. El residuo sólido se
cristaliza de hexano para producir 26,3 gramos de alcohol
alfa-metil-3-fluoro-4-fenilbenzílico, punto de fusión
84-86°C.

Análisis, calculado para $C_{14}H_{13}FO$: C, 77,76; H,
6,06

Encontrado: C, 77,52; H, 6,33.

15 Se añade gota a gota una solución de 12 gramos de
 CrO_3 en 42 mililitros de ácido sulfúrico al 35%, a una so-
lución enfriada y bien agitada de 28,6 gramos del alcohol
alfa-metil-3-cloro-4-fenilbenzílico en 36 mililitros de
acetona. Se añade después un gran volumen adicional de ace-
20 tona y la capa acuosa se separa. Esta capa separada se la-
va con acetona adicional, y las soluciones de acetona com-
binadas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El
líquido residual se destila para producir 26,3 gramos de
3'-cloro-4'-fenilacetofenona, punto de ebullición 132-141°C/
0,09 milímetros.

25 Análisis, calculado para $C_{14}H_{11}ClO$: C, 72,89; H,
4,81.

Encontrado: C, 72,63; H, 4,85.

30 Compuestos preferidos de la invención son el (4-(2-
fluorofenil)fenil)acetileno; (4-(2,5-difluorofenil)fenil)
acetileno; (4-(2,4-difluorofenil)fenil)acetileno; (4-(2-



1 clorofenil)fenil)acetileno; (3-cloro-4-ciclohexilfenil)ace
tileno; (4-(o-Tolil)fenil)acetileno; (3-cloro-4-fenilfenil)
acetileno; (3-fluoro-4-fenilfenil)acetileno; y (3-metil-4-
fenilfenil)acetileno.

5 Como se mencionó anteriormente, los compuestos de
la presente invención exhiben actividad antiinflamatoria,
analgésica y antipirética. De esta forma se administran uno
o más compuestos a los animales de sangre caliente que ne-
cesitan dicho tratamiento, con lo que se alivian los sín-
10 tomas de inflamación, fiebre y dolor. Las circunstancias
que producen estos varios síntomas son muy variados. Los
compuestos de la presente invención son especialmente apro-
piados para ser utilizados en el control de la artritis
reumatoide. Sin embargo, las personas entendidas en la ma-
15 teria reconocerán que los compuestos también son efectivos
en el tratamiento de otras numerosas condiciones que pro-
ducen inflamación, fiebre, o dolor, tales como la espondi-
litis reumatoide, las enfermedades degenerativas de las ar-
ticulaciones, y las condiciones menores de inflamación, do-
20 lor o fiebre de origen no especificado.

 La cantidad del compuesto o los compuestos emplea-
dos no es crítica, mientras se use una cantidad efectiva
antiinflamatoria, antipirética o analgésica. En general, la
actividad antiinflamatoria se exhibe a dosis comprendidas en
25 tre 0,01 y 50 o más miligramos/kilogramo por peso de cuerpo
de animal. La actividad antipirética típicamente se exhibe
a dosis comprendidas entre 10 y 100 miligramos/kilogramo de
peso del animal, mientras que la actividad analgésica gene-
ralmente es exhibida a dosis de 1 a 100 miligramos/kilogra-
30 mo de peso de cuerpo del animal. Las dosis pueden repetirse



1 cuando es apropiada una terapia continuada.

5 En general se prefieren emplear una composición que comprende un agente activo y uno o más adyuvantes apropiados para la vía particular de administración. Las composiciones para la administración oral pueden ser ya sea sólidas, por ejemplo cápsulas, tabletas, pildoras, polvos o líquidos, por ejemplo emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires. Puesto que algunos de los compuestos que van a emplearse como agentes activos son líquidos, a menudo es apropiado utilizar cápsulas elásticas de gelatina para la administración oral. En cualquiera de estas diferentes formas, el agente activo puede ser combinado con adyuvantes convencionales. En el caso de formulaciones sólidas, adyuvantes apropiados incluyen sustancias inertes tales como sucrosa, lactosa y almidón. En el caso de formulaciones líquidas, adyuvantes apropiados incluyen agua, o aceite mineral. Las formulaciones ya sean sólidas o líquidas pueden incluir agentes lubricantes, agentes humectantes, emulsificadores y agentes de suspensión, agentes preservativos, agentes edulcorantes, agentes proporcionadores de sabor, o agentes proporcionadores de perfume.

20 En los casos de administración rectal, los compuestos apropiadamente se formulan como un supositorio, tal como combinando con un excipiente como la manteca de cacao. Puede añadirse apropiadamente un agente endurecedor para ajustar el punto de fusión del supositorio.

25 En el caso de la administración parenteral los compuestos de la presente invención se formulan en un líquido apropiado estéril, inyectable.

30 Formulaciones apropiadas para la administración tó-



1 pica incluyen lociones, ungüentos, cremas o aspersiones. Se
emplean los adyuvantes convencionales.

5 En general, se prefiere la administración oral. De
conformidad, una formulación preferida es una preparación
farmacéutica en forma de unidad de dosificación adaptada pa
ra ser administrada a fin de obtener un efecto antiinflama-
torio, antipirético o analgésico, compuesto, por unidad de
dosificación, de una cantidad efectiva no tóxica dentro de
10 la gama comprendida entre aproximadamente 1 y aproximada-
mente 1000 miligramos de uno o más de los compuestos de la
presente invención. En muchas aplicaciones, la preparación
anterior puede contener apropiadamente sólo una cantidad
menor del agente activo, tal como una cantidad comprendida
entre aproximadamente 5 y aproximadamente 500 miligramos, y
15 aún cantidades menores del agente activo, tal como entre
aproximadamente 25 y aproximadamente 125 miligramos.

Los siguientes ejemplos ilustran los métodos y las
formulaciones de la presente invención.

20 Se añade (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno a celulo-
sa microcristalina en cantidades que representan el 20% de
la primera y el 80% de la última (por peso), y las sustan-
cias se mezclan después por cualquier medio apropiado, tal
como moliéndolo en un mortero con la mano del mortero. La
fórmula puede encapsularse en un tamaño de cápsula de gela-
25 tina dura apropiado para obtener la dosis deseada.

En una preparación específica, se llenó una cápsula
de gelatina tamaño 00 con 540 miligramos de una formulación
al 20% de (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno sobre celulosa
microcristalina. Cada una de estas cápsulas contenía aproxi
30 madamente 108 miligramos de (4-(2-fluorofenil)fenil)acetile



21 ENE. 1974

1 no y 432 miligramos de celulosa microcristalina.

Ejemplo 15:

5 Se mezcló manteca de cacao (aproximadamente 2,1 gramos) con (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno, (aproximadamente 0,1 gramos) y la mezcla resultante se fundió con calor suave y se vació en un molde de supositorios rectales de tamaño apropiado.

Ejemplo 16:

10 Se preparó una tintura apropiada para administración tópica con los siguientes ingredientes:

| | |
|-----------------------------------|---|
| (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno | 1% por peso |
| Etanol | 50% por volumen |
| Propilenglicol | 20% por volumen |
| agua | Cantidad suficiente para 100% por volumen |

15

La tintura se preparó disolviendo el (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno con etanol, y posteriormente añadiendo el propilenglicol y el agua al volumen final.

Ejemplos de 17 a 30:

20

Se valoraron en cuanto a su actividad antiinflamatoria los compuestos de la presente invención por la prueba de bloqueo de eritema inducida por rayos ultravioleta. Los procedimientos de prueba fueron una modificación del método de Winder (Winder, C.V.; Wax, J.; Burr V.; Been, M.; y Posiere, C.E.: A Study of Pharmacological Influences on Ultraviolet Erythema in Guinea Pigs. (Un Estudio de las Influencias Farmacológicas sobre el eritema producido por Rayos Ultravioleta en Cobayas). Arch. Int. Pharmacodyn. 116: 261, 1958). Se utilizaron cobayas machos con peso comprendido entre 240 y 300 gramos. Se les recortó el pelo del lomo

25

30



21 ENE

1 y se depilaron químicamente entre 15 y 18 horas antes de
cada experimento. Los animales se pusieron a dieta durante
toda la noche, y en el día del experimento aleatoriamente
se colocaron en cajas de plástico transparente con divisio
5 nes de 10 x 20 centímetros de ancho y 15 centímetros de al
to.

Los compuestos que iban a probarse se suspendieron
en metilcelulosa en agua al 1%, utilizando un homogeneiza-
dor de papel tisú. Las suspensiones se administraron
10 oralmente en un volumen de 2,0 mililitros/kilogramo de peso
de cuerpo. Los animales de control recibieron una cantidad
igual del vehículo.

La fuente de luz ultravioleta fué una lámpara Hano-
via (Kromayer-Modelo 10). Se colocó sobre la lente de la
15 lámpara un anillo de refuerzo de cuaderno para proporcionar
un área de contraste para fines de graduación. El lente se
colocó después en contacto con la piel del lomo de dos co-
bayas. El tiempo de exposición a los rayos ultravioleta fué
de un periodo de 4 segundos. Comenzando una hora después de
20 la exposición y posteriormente a intervalos de media hora
durante otra hora y media, se clasificó el grado del erite-
ma resultante por un sistema de clasificación arbitrario
basado en el grado de contraste y la mancha roja formada.
Los agentes antiinflamatorios, retardaron el desarrollo del
25 eritema y tienen su mayor efecto durante los periodos de cla-
sificación inicial. Las clasificaciones fueron, por lo tan-
to considerados por factores de 4, 3, 2 y 1 a los tiempos
de clasificación de 1,0, 1,5, 2,0 y 2,5 horas, respectivamen-
te. El eritema se clasificó de la manera siguiente:

30

21 E3



1 Sistema de Clasificación de Eritema

| <u>Clasificación</u> | <u>Apariencia del área expuesta</u> |
|----------------------|---|
| 0 | No hubo mancha roja y no hubo contraste. |
| 1 | Ligera mancha roja con una apenas perceptible línea de refuerzo. |
| 2 | Mancha roja de ligera a moderada con una línea más roja distintiva. |
| 3 | Mancha roja muy marcada con una línea más roja circular distintiva. |

5

10 Las clasificaciones totales para cada uno de los grupos de tratamiento de 4 cobayas se compararon con las clasificaciones del grupo de control. El porcentaje de inhibición se calculó de la manera siguiente:

15

$$100 \times \frac{\text{Control}-\text{Tratamiento}}{\text{Control}} = \text{Porcentaje de inhibición.}$$

20 En el caso de los compuestos que mostraron inhibición, se llevó a cabo una nueva prueba de una pluralidad de dosis para permitir el cálculo del "ED₅₀" para cada uno de dichos compuestos. El "ED₅₀" designa aquella dosis que proporciona un 50% de inhibición. El Cálculo para el ED₅₀ fué o bien por el método de regresión lineal standard o por la estimación de la curva entre la dosis y la respuesta en 3 o más puntos. Los compuestos probados en esta forma y sus ED₅₀ fueron los siguientes:

25

| Compuesto | ED ₅₀ en mg/kg. |
|---------------------------------------|----------------------------|
| (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno | 0,05 |
| (4-(3-fluorofenil)fenil)acetileno | 3 |
| (4-(2-clorofenil)fenil)acetileno | 0,8 |
| (4-(2,4-difluorofenil)fenil)acetileno | 4 |
| (4-(2,5-difluorofenil)fenil)acetileno | 4,4 |

30



| | Compuesto | ED ₅₀ en mg/kg. |
|----|---------------------------------------|----------------------------|
| 1 | (2-metoxi-4-fenilfenil)acetileno | 39 |
| | (3-cloro-4-ciclohexilfenil)acetileno | 1,0 |
| | (4-(<u>o</u> -tolil)fenil)acetileno | 0,9 |
| 5 | (4-(2,6-difluorofenil)fenil)acetileno | 12,0 |
| | (2-metil-4-fenilfenil)acetileno | 20,0 |
| | (3-cloro-4-fenilfenil)acetileno | 0,033 |
| | (3-fluoro-4-fenilfenil)acetileno | 0,5 |
| | (3-metil-4-fenilfenil)acetileno | 0,09 |
| 10 | (3-metoxi-4-fenilfenil)acetileno | 0,6 |

Ejemplo 31:

Tambien se evaluó el (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno en cuanto a su efecto antiinflamatorio cuando se aplicó tópicamente. Los procedimientos de prueba fueron los mismos que los reportados en los ejemplos de 17 a 30, con excepción de 3 diferencias: el compuesto se aplicó tópicamente en una solución de alcohol inmediatamente después de la exposición a los rayos ultravioleta; las clasificaciones no se consideraron; y los resultados se registraron sólo como porcentajes de inhibición. Los resultados fueron los siguientes:

Clasificaciones Britémicas

Tiempo después de la exposición a los

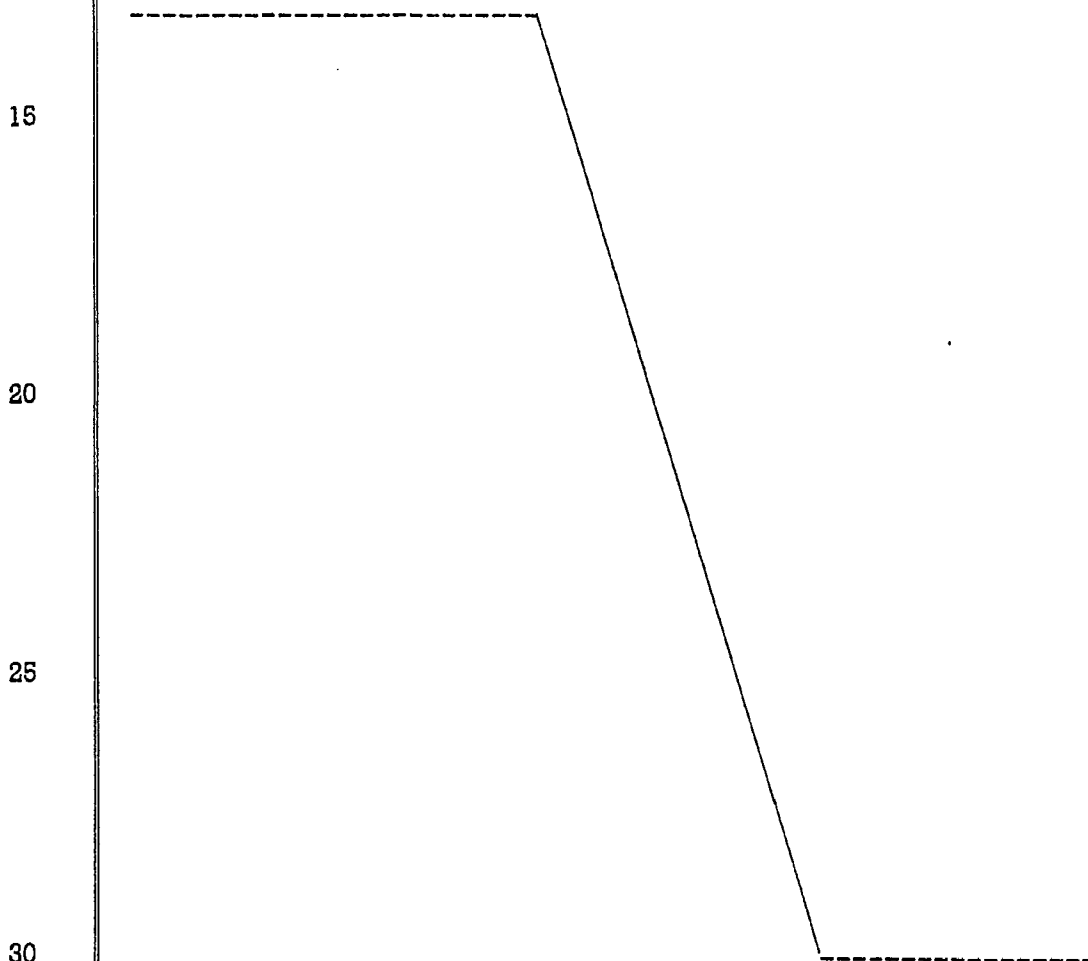
Rayos Ultravioleta

| | Cantidad total aplicada | Tiempo después de la exposición a los Rayos Ultravioleta | | | | Clasificación total | % de inhibición |
|----|-------------------------------|--|---------|-------|---------|---------------------|-----------------|
| | | 1 Hr. | 1,5 Hr. | 2 Hr. | 2,5 Hr. | | |
| 25 | Control (Solución de alcohol) | 17 | 20 | 20 | 21 | 78 | - |
| | 100 µg | 0 | 1 | 4 | 8 | 13 | 83 |
| 30 | 10 µg | 5 | 10 | 14 | 17 | 46 | 41 |
| | 1 µg | 6 | 13 | 18 | 19 | 56 | 28 |



1 Ejemplo 32:

5 Se evaluó nuevamente el (4-(2-fluorofenil)fenil)ace
tileno por medio de los procedimientos de los ejemplos de
17 a 30, con excepción de que el compuesto se administró
entre 8 y 22 horas antes de la exposición a la luz ultravio
leta. La dosis fué uniformemente de 0,5 miligramos/kilogra
mo. Las lecturas se hicieron a intervalos de media hora
comenzando media hora después de la exposición y terminan
do a 3 horas y media después de la exposición. Las clasi
10 ficaciones no se consideraron, y los resultados se registra
ron solo como porcentaje de inhibición. Los resultados se
reportan en seguida.





Clasificaciones a las horas respectivas
después de las exposiciones a la luz ultravioleta.

| Tratamiento | 0,5 | 1,0 | 1,5 | 2,0 | 2,5 | 3,0 | Clasificación total | % de inhibición de Eritema |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---------------------|----------------------------|
| Control | 8 | 16 | 18 | 20 | 21 | 21 | 104 | - |
| 0,5 mg/kg. de (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno, 8 horas antes de la exposición a la luz ultravioleta | 0 | 0 | 3 | 6 | 6 | 15 | 30 | 71 |
| Control | 7 | 18 | 19 | 21 | 21 | 21 | 107 | - |
| 0,5 mg/kg. de (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno, 22 horas antes de la exposición a la luz ultravioleta. | 3 | 4 | 8 | 14 | 17 | 17 | 63 | 41 |

1

5

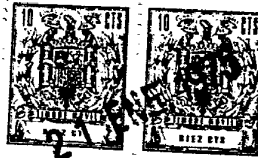
10

15

20

25

30



1

Clasificaciones a las horas respectivamente después de las exposiciones a la luz ultravioleta.

5

Tratamiento 0,5 1,0 1,5 2,0 2,5

Control 8 16 18 20 21

10

0,5 mg/kgs. de
(4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno, 8 horas antes de la exposición a la luz ultravioleta

0 0 3 6 6

Control 7 18 19 21 21

15

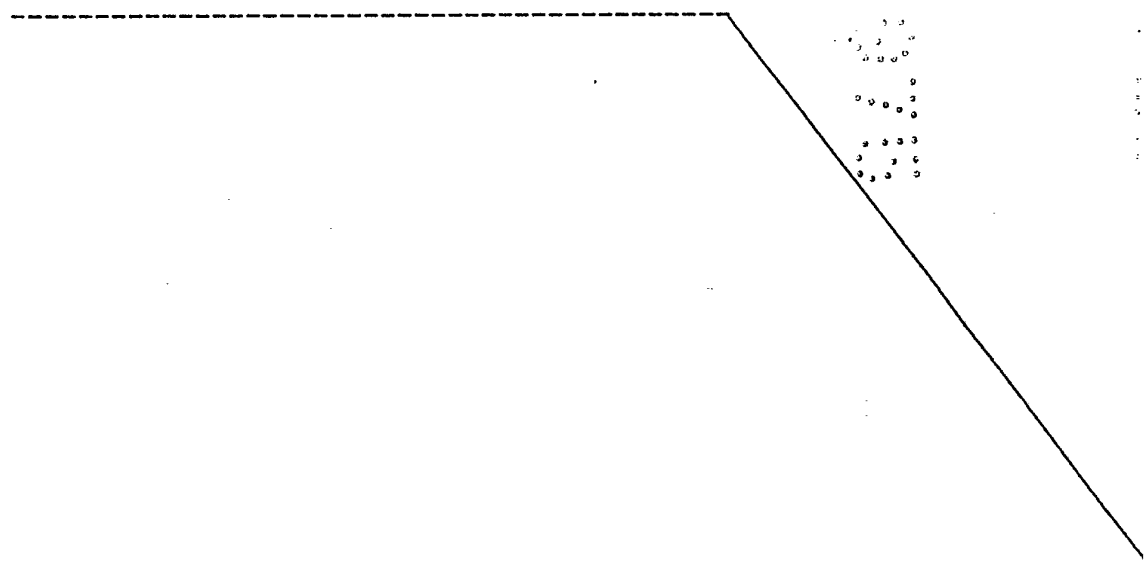
0,5 mg/kgs. de
(4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno, 22 horas antes de la exposición a la luz ultravioleta.

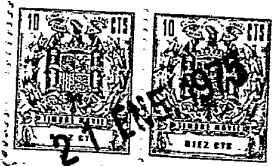
3 4 8 14 17

20

25

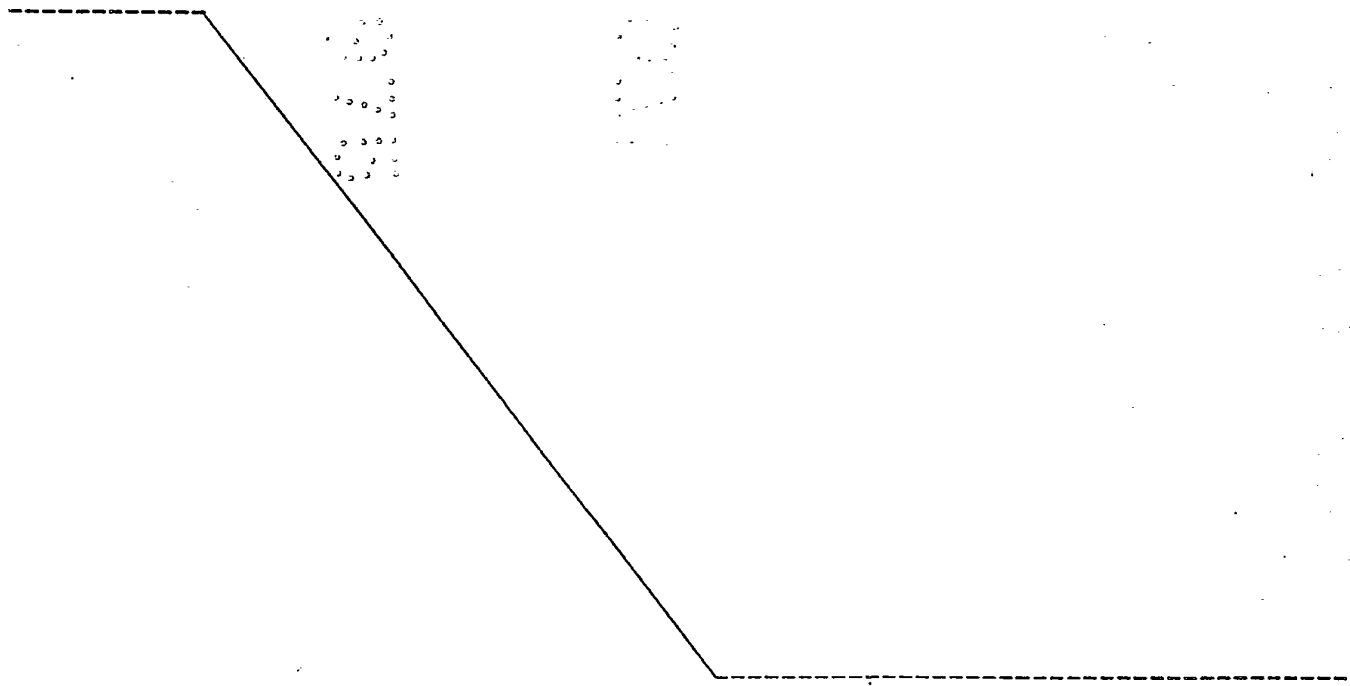
30





Clasificaciones a las horas respectivas
después de las exposiciones a la luz ultravioleta.

| 1,0 | 1,5 | 2,0 | 2,5 | 3,0 | Clasificación total | % de inhibición de Eritema |
|-----|-----|-----|-----|-----|---------------------|----------------------------|
| 16 | 18 | 20 | 21 | 21 | 104 | - |
| 0 | 3 | 6 | 6 | 15 | 30 | 71 |
| 18 | 19 | 21 | 21 | 21 | 107 | - |
| 4 | 8 | 14 | 17 | 17 | 63 | 41 |





1 Ejemplo 33:

5 Se evaluó también el (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno para el control de la inflamación en perro. El procedimiento de prueba fué el mismo que se reportó en los ejemplos precedentes, con excepción de estas diferencias: el tiempo utilizado fué una exposición de 10 segundos; se utilizó piel abdominal no pigmentada; el eritema observado se clasificó cada media hora durante un periodo de 3 horas sin considerar las clasificaciones. Se llevó a cabo la prueba con un control de placebo con los mismos perros de prueba un día antes del tratamiento. Los resultados fueron los siguientes:

| | <u>Perro No</u> | <u>Dosis</u> | <u>Clasificación Eritémica total</u> | <u>% de inhibición de Eritema</u> |
|----|-----------------|--------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 15 | 05 | Control | 14 | - |
| | 05 | 10 mg/kg | 0 | 100 |
| | 04 | Control | 15 | .. |
| | 04 | 5 mg/kg | 0 | 100 |
| | 05 | Control | 14 | - |
| 20 | 05 | 1 mg/kg | 4 | 71 |

Ejemplos 34 y 35:

25 Se evaluaron compuestos representativos de la presente invención en cuanto a su actividad antiinflamatoria en ratas utilizando una prueba de artritis inducida por un adyuvante.

30 El método de prueba fue el de Winter y colaboradores. 9 Arthritis and Rheumatism 394 (artritis y Reumatismo) 394 (1966). Se utilizaron ratas albino machos, exentas de patógeno específico, con un peso aproximado de 200 gramos. El



1 síndrome artrítico se indujo por la inyección de 0,05 mili-
litros de una suspensión fina de bacilos muertos Mycobac-
5 terium Tuberculosis en aceite mineral (concentración 5 mili-
gramos/mililitro) por medio de una aguja en el interior de
la superficie de la planta de la garra izquierda. Los baci-
los tuberculosos se obtuvieron de sepas humanas PN, DT y C
que había crecido durante 8 semanas, muertos con vapor y
secados en un horno al vacío.

10 Un día antes de la inyección del adyuvante y diaria-
mente después durante 13 días, se administró oralmente a
las ratas una suspensión del compuesto de prueba en carboxi-
metilcelulosa de sodio al 1%. En las ratas de control se
indujo una garra edematosa que llegó a su máximo tamaño
aproximadamente entre el día 7 y el día 10.

15 Se hizo una medición del edema de las ratas proba-
das sumergiendo la garra de la rata en un depósito de mer-
curio de desplazamiento. La presión del mercurio se trans-
formó a salida eléctrica por medio Un sistema de Medición
20 Volumétrica Digital, utilizando un transductor. El volumen
de la garra se midió en el día en que se administró el adyu-
vante (Día 2) y nuevamente en el día 7 en el día decimocuar-
to de la prueba. El volumen inicial (el día 2) se restó de
los volúmenes de los días séptimo y decimocuarto, y se cal-
25 culó el porcentaje del aumento del volumen. El porcentaje
de inhibición se calculó comparando el porcentaje del au-
mento de los grupos tratados y de control. Todas las lectu-
ras y las medidas se hicieron en gabinetes sin luz. Las ac-
tividades de los compuestos medidos por medio de esta prue-
30 ba aparecen en seguida.



| 1 | Compuesto | Dosis | Porcentaje de inhibición | |
|---|--|-------|-------------------------------|--------|
| | | | <u>del aumento de volumen</u> | |
| | | | día 7 | día 14 |
| 5 | (2-(2,5-difluorofenil)fenil)-acetileno | 25 | 38 | 15 |
| | (3-cloro-4-fenilfenil)acetileno | 3 | 30 | 45 |
| | | 1 | 34 | 41 |
| | | 0,3 | 56 | 50 |
| | | 0,1 | 21 | 36 |

10

Ejemplo 36:

Se evaluó el (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno repetidamente por medio de los procedimientos reportados en los ejemplos 34 y 35. En dos conjuntos de pruebas representativas, los compuestos se comportaron de acuerdo como se reporta en la tabla siguiente:

15

| 20 | Dosis | Porcentaje de inhibición | |
|----|-------|-------------------------------|--------|
| | | <u>del aumento de volumen</u> | |
| | | día 7 | día 14 |
| 25 | 10 | 30 | 5 |
| | 3 | 35 | 21 |
| | 1 | 27 | 14 |
| | 10 | 23 | 0 |
| | 3 | 29 | 0 |
| | 1 | 22 | 0 |

Ejemplos de 37 a 47:

También se evaluaron los compuestos representativos en cuanto a su actividad antiinflamatoria en el método de prueba descrito por C.A. Winter en 111 Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 544 (1962). En este método, se creó la in-

30



1 inflamación inyectando carrageenina en las garras traseras de
las ratas. Los compuestos de prueba se administraron antes de
la inyección para determinar el porcentaje de inhibición de
la inflamación subsecuente, en comparación con los animales
5 de control. Los resultados son como se reportan en seguida.

| | Compuesto | Dosis en mg/kgs. | % de inhibición |
|----|---|---------------------|-----------------|
| | (4-(3-fluorofenil)- fenil)acetileno | 10 | 17 |
| 10 | (4-(2,4-difluorofenil) fenil)acetileno | 25 | 31 |
| | (4-(2,5-difluorofenil) fenil)acetileno | 25 | 43 |
| | (2-metoxi-4-fenil)fe- nil)acetileno | 50 | 51 |
| | | 10 | 7 |
| 15 | | 1 | 25 |
| | (4-(2-fluorofenil)fenil acetileno | 25 | 65 |
| | | 10 | 51 |
| | | 2,5 | 35 |
| | | 1 | 29 |
| 20 | | 3 | 57 |
| | | 1 | 31 |
| | | 0,3 | 21 |
| | | 50 | 57 |
| | | 15 | 56 |
| 25 | | 5 | 43 |
| | | 10 | 52 |
| | | 3 | 35 |
| | | 1 | 43 |
| | | 5 | 36 |
| 30 | | 1,5 | 29 |

21 ENE 1959



| | Compuesto | Dosis en mg/kgs. | % de inhibición |
|----|---|------------------|-----------------|
| 1 | | 0,5 | 6 |
| | | 10 | 30 |
| 5 | | 3 | 32 |
| | | 1 | 0 |
| | | 5 | 35 |
| | | 1 | 29 |
| | | 0,5 | 6 |
| 10 | (4-(2-clorofenil)fenil) acetileno | 50 | 52 |
| | (3-cloro-4-fenilfenil) acetileno | 10 | 62 |
| | | 3 | 41 |
| | | 0,3 | 23 |
| 15 | (3-metil-4-fenilfenil) acetileno | 50 | 66 |
| | | 30 | 56 |
| | | 10 | 56 |
| | | 3 | 37 |
| 20 | (4-(o-tolil)fenil) acetileno | 50 | 48 |
| | | 30 | 53 |
| | | 10 | 6 |
| | | 3 | 16 |
| 25 | (4-(2,6-difluorofenil) fenil) acetileno | 50 | 49 |
| | | 30 | 37 |
| | | 10 | 34 |
| | | 3 | 7 |
| 30 | (3 fluoro-4-fenilfenil) acetileno | 50 | 54 |
| | | 50 | 77 |



21 ENE. 1975

1 Ejemplo 48:

5 Se evaluó el (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno nuevamente en el método de prueba inducido por la carrageenina reportado en los ejemplos de 37 a 47. Sin embargo, en estas pruebas, el compuesto se administró aproximadamente 20 horas antes de los procedimientos de prueba. Los resultados son los siguientes:

| | Dosis | % de inhibición |
|---------------------|-------|-----------------|
| (4-(2-fluorofenil)- | | |
| 10 fenil)acetileno | 10 | 42 |
| | 10 | 60 |

Ejemplo 49:

15 Se evaluó el (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno en cuanto a su efecto antipirético en ratas. Se indujo la fiebre por inyección subcutánea de levadura, una técnica reportada en 54 J. Pharm. Exp. Ther. 346 (1935). Se empleó un total de 24 ratas, divididas en 6 grupos de tratamiento. Un grupo fué un control normal, sin la inyección de levadura. Un segundo grupo sirvió como control de levadura, recibiendo la inyección de levadura pero ningún compuesto de prueba. Todos los grupos restantes recibieron el compuesto de prueba, en el siguiente patrón:

- sin levadura + 100 mg/kgs. de compuesto
- levadura + 100 mg/kgs. de compuesto
- 25 levadura + 50 mg/kgs. de compuesto
- levadura + 10 mg/kgs. de compuesto.

30 El procedimiento fué que la levadura se administró a todas las ratas al mismo tiempo, y se verificaron las temperaturas 2 horas después, en cuyo momento se administró el compuesto de prueba a aquéllos grupos asignados para reci-



1 birlo. Las temperaturas de todos los animales también se
registraron posteriormente a 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 y 3,0 ho-
ras después de la administración del compuesto de prueba.

5 Los datos resultantes se analizaron estadísticamen-
te, demostrando lo siguiente:

10 (1) Comparando todas las ratas que recibieron la
levadura con todas las ratas que no recibieron la levadura,
las primeras inhibieron temperaturas medias superiores a
la temperatura media de las últimas, y las diferencias fue-
ron estadísticamente significativas. Esto confirma la vali-
dez de la técnica con la que se indujo la fiebre.

15 (2) En las ratas que no recibieron la inyección de
levadura, ocurrió cierto descenso de temperatura después
de la administración del (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno,
pero el cambio no fué estadísticamente significativo cuan-
do se comparó con las diferencias observadas en el control
normal y los grupos de control de levadura.

20 (3) Las temperaturas de todas las ratas que recibie-
ron tanto la levadura como el (4-(2-fluorofenil)fenil)aceti-
leno fueron uniformemente más bajas en seguida de la
administración del compuesto de prueba para los tres nive-
les de dosis de (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno y en to-
dos los tiempos de lectura. En la lectura a 1,5 horas para
25 cada una de las dosis de 50 miligramos/kilogramos y 100 mi-
ligramos/kilogramos, y a la lectura de 1,0 horas para to-
dos los niveles de dosificación, las diferencias no fueron
estadísticamente significativas. En todas las otras dosifi-
caciones, las diferencias fueron estadísticamente signifi-
cativas, indicando que el (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno
30 exhibía acción antipirética.



24 FEB 1975

1 Ejemplos 50 a 61:

5 También se evaluaron compuestos representativos para la actividad analgésica. La evaluación se llevó a cabo utilizando contorsiones inducidas por ácido acético en ratones como modelo de dolor. Las analgésis clínicamente efectivas son efectivas cuando se prueban en este modelo: véase Koster y colaboradores, "Acetic Acid for Analgesic Screening" ("Acido Acético para Pruebas Analgésicas"), 18 Fed. Proc. 412 (1959).

10 En un método similar al reportado por Koster y colaboradores, se dejaron en ayunas durante toda la noche ratones macho de sepa albino standard, con peso de entre 20 y 22 gramos. Se administró el compuesto respectivo o el vehículo (como control) por sonda gástrica (p.o.). Cada compuesto se administró en una suspensión acuosa de metilcelulosa en agua al 1%. Los ratones de control recibieron cantidades comparables de vehículo solamente. A los 30, 90 y 180 minutos después de la administración, se indujeron contorsiones por la administración intraperitoneal de 55 miligramos/kilogramo de ácido acético (0,55%). Cada grupo de tratamiento consistía de 5 ratones y se examinaron grupos separados en cada uno de los tiempos de observación. El número total de contorsiones para el grupo de tratamiento se contó en un periodo de observación de 10 minutos comenzando 5 minutos después de la administración del ácido acético. Los tratamientos totales se compararon a los controles y se calculó el porcentaje de inhibición de la manera siguiente:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \frac{\text{Total de Tratamiento}}{\text{Total de Control}} \times 100$$

30 Si un compuesto inhibía las contorsiones a una dosis



1 de 100 miligramos/kilogramos, generalmente se examinaban
 dosis inferiores. Un ED₅₀, que representaba la dosis que
 reduciría la frecuencia de las contorsiones por un 50% se
 estimó de una curva de dosis contrarrespuesta de 3 o más
 5 puntos. Se reportó una gama de dosis si solo 2 puntos
 podían ser obtenidos para la curva de respuesta de dosis
 y marcaban el nivel del 50%. Si los datos eran solamente
 disponibles para 100 miligramos/kilogramo, entonces el ED₅₀
 estimado se reportó simplemente como menos de 100 (<100).

10 Los resultados se reportan a continuación:

| <u>Compuesto</u> | <u>ED₅₀, Estimado, mg/kg</u> |
|---------------------------------------|---|
| (4-(<u>o</u> -tolil)fenil)acetileno | 35 |
| (2-metil-4-fenilfenil)acetileno | 60 |
| 15 (3-metil-4-fenilfenil)acetileno | 50 |
| (4-(2-clorofenil)fenil)acetileno | 20-100 |
| (3 cloro-4-ciclohexilfenil)acetileno | < 100 |
| (3-cloro-4-fenilfenil)acetileno | 30 |
| (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno | 20 |
| 20 (4-(3-fluorofenil)fenil)acetileno | 35 |
| (4-(2,4-difluorofenil)fenil)acetileno | 4 |
| (4-(2,5-difluorofenil)fenil)acetileno | 10 |
| (4-(2,6-difluorofenil)fenil)acetileno | < 100 |
| (3-fluoro-4-fenilfenil)acetileno | 10 |

25 El ejemplo siguiente ilustra la actividad anti-
 trombótica de los arilacetilenos de la presente invención
 cuando se administran temporalmente.

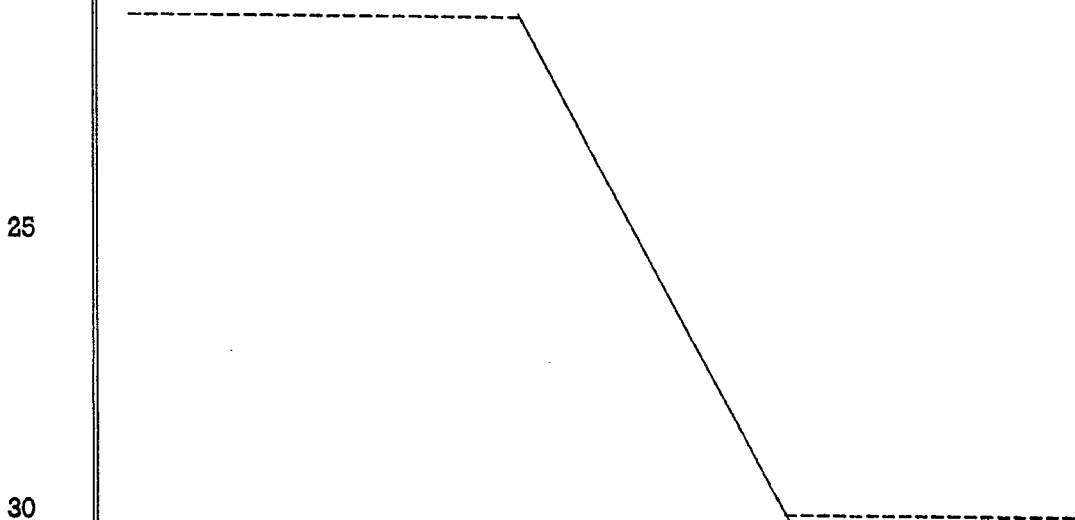
Ejemplo 62:

30 Se probó el efecto del (2'-fluoro-4-bifenil)aceti-
 no en la acumulación de plaquetas inducidas con colágeno

21 ENE 1977

1 por medio del método de Hermann, y colaboradores, Proc.
Soc. Exp. Biol. Med., 139, 458 (1972). Se utilizaron co-
bayas con peso de entre 300 y 400 gramos. El compuesto se
5 administró por dosificación oral. A intervalos de tiempo
después de la dosificación, se obtuvieron muestras de san-
gre para verificar la función de las plaquetas. El colá-
geno utilizado para inducir la acumulación de plaquetas
se preparó de una solución principal obtenida solubilizan-
do tendón de aquiles bobino sigma con ácido acético. Esta
10 solución principalmente contenía 0,25% de colágeno, tenía
un pH de 2,8, y se almacenó bajo refrigeración. Se añadió
cada día 0,4 mililitros de hidróxido de sodio acuoso 1M a
1,0 mililitros de alicuota de la solución principal, se-
guida por la dilución adicional con agua salina para pro-
15 ducir diluciones apropiadas para ser utilizadas.

Después de las dosis orales, se encontró que el com-
puesto de prueba, el (2'-fluoro-4-bifenil)acetileno, era
un inhibidor activo de la acumulación de plaquetas induci-
das por colágeno; los resultados de las pruebas se resumen
20 en la tabla I.





1

Porcentaje de Inhibición de la Acumulación de Plaquetas inducidas por Colágeno después de una dosis oral de 25 mg/kgs. en Cobayas.

TABLA I

| Muestreo de sangre | No. de animales | Dilución de la solución de colágeno | | |
|--------------------------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------|-----------------|
| | | 1:4 | 1:16 | 1:32 |
| | | Control | 0 | 0 |
| 90 minutos después de la dosis | 3 | 13 | 35 ^a | 81 ^b |
| 3 horas después de la dosis | 6 | 44 ^b | 69 ^b | 86 ^b |
| 6 horas después de la dosis | 6 | 16 | 42 ^a | 49 ^b |
| 20 horas después de la dosis | 3 | 18 | 62 ^b | 95 ^b |

^aSignificativo a P=0,05

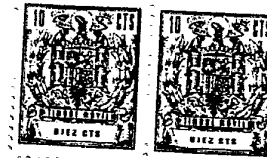
^bSignificativo a P=0,01

15

20

25

30



1

TABLA I.

Porcentaje de Inhibición de la Acumulación de
por Colágeno después de una dosis oral de 25

5

| <u>Muestreo de sangre</u> | <u>No. de animales</u> | <u>Dil.</u> |
|--------------------------------|------------------------|-----------------|
| Control | 18 | 0 |
| 90 minutos después de la dosis | 3 | 13 |
| 3 horas después de la dosis | 6 | 44 ^b |
| 6 horas después de la dosis | 6 | 16 |
| 20 horas después de la dosis | 3 | 18 |

10

15

^aSignificativo a P=0,05

^bSignificativo a P=0,01

20

25

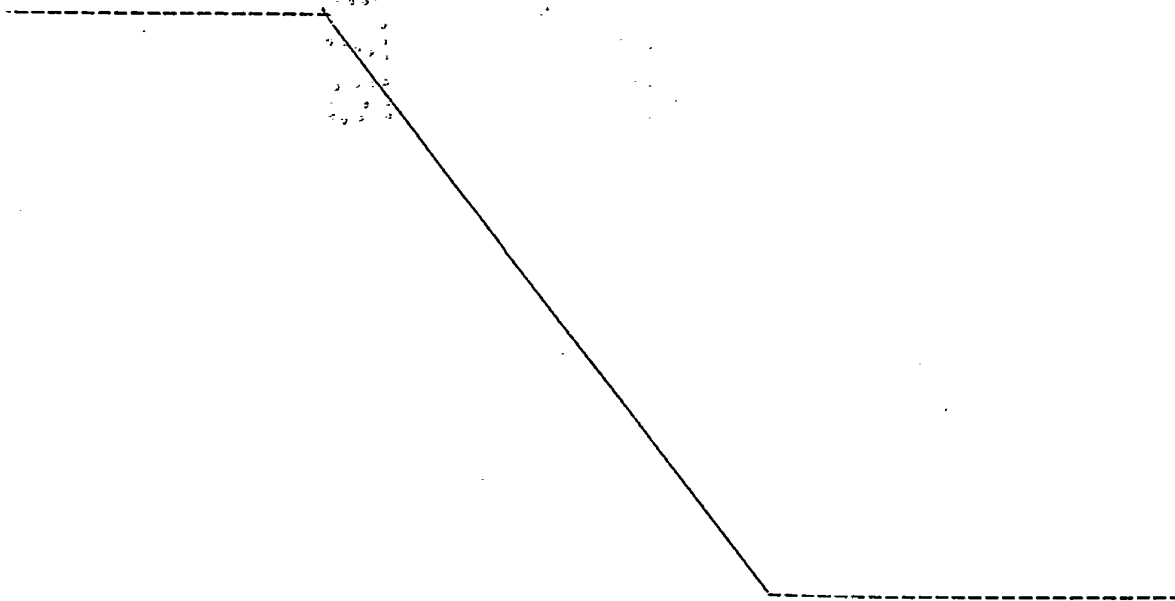
30



TABLA I

de Inhibición de la Acumulación de Plaquetas inducidas
genio después de una dosis oral de 25 mg/kgs. en Cobayas.

| | <u>No. de animales</u> | <u>Dilución de la solución de colágeno</u> | | |
|------|------------------------|--|-----------------|-----------------|
| | | <u>1:4</u> | <u>1:16</u> | <u>1:32</u> |
| | 18 | 0 | 0 | 0 |
| osis | 3 | 13 | 35 ^a | 81 ^b |
| s | 6 | 44 ^b | 69 ^b | 86 ^b |
| s | 6 | 16 | 42 ^a | 49 ^b |
| s | 3 | 18 | 62 ^b | 95 ^b |





1

El efecto mas débil provocado por el colágeno fué inhibido marcadamente en todos los intervalos de tiempo después de la dosis oral. La concentración de colágeno mas elevada fué solamente inhibida tres horas después de las

5

dosis. Finalmente, se observó a una actividad 20 horas después de las dosis, indicando una larga duración de la actividad.

10

El tratamiento de trombosis vascular por medio de los compuestos de la presente invención, y los agentes antitrombóticos en general, principalmente son de naturaleza profiláctica. Dicha profilaxis comprende la administración de un agente antitrombótico a un individuo basada sobre la necesidad del individuo para tal administración. En general, el individuo tendrá necesidad de tratamiento con agentes antitrombóticos bajo cualquiera de estas dos situaciones: (1) el individuo ya ha sufrido evidentes manifestaciones de enfermedad tromboembólica, o (2) el individuo está en riesgo identificable de contraer una enfermedad tromboembólica pero no ha mostrado aún evidentes manifestaciones de dicha enfermedad. En cualquiera de los dos casos, el tratamiento profiláctico del individuo con el agente antitrombótico se da con la intención de prevenir la enfermedad tromboembólica en el individuo o, cuando menos reducir al mínimo los efectos de dicha enfermedad en la salud del paciente, en el caso de que ocurra la enfermedad.

15

20

25

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

30





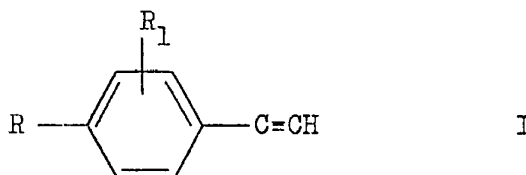
82

REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos arilacetileno de la fórmula I

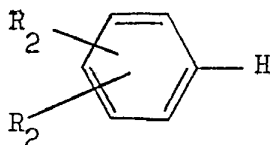
5



en la que R₁ representa hidrógeno, cloro, fluoro, metil o metoxi, y R representa

10

- (1) fenil;
- (2) fenilo sustituido de la fórmula



15

en la que cada una de R₂ independientemente representa:

Cloro, fluor o metilo, o

- (3) cicloalquilo de C₅ a C₇;

sujeto a la limitación de que cuando menos una de R₁ y R₂ no es hidrógeno; caracterizado por halogenar la acetofenona correspondiente, seguida por la deshidrohalogenación.

20

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar (4-(2-fluorofenil)fenil)acetileno) caracterizado en que la 4'-(2-fluorofenil)acetofenona se halogena, seguida por la deshidrohalogenación.

25

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de (3-cloro-4-fenilfenil) acetileno caracterizado en que se halogena la 3'-cloro-4'-fenilacetofenona, seguida por la deshidrogenación.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación del (3-metil-4-fenilfenil)-

30

Handwritten signature or mark.



1 acetileno caracterizado en que se halogena la 3'-metil-4'-
fenilacetofenona, seguida por la deshidrohalogenación.

5 5. El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1 para la preparación del (3-fluoro-4-fenilfenil)
acetileno caracterizado en que se halogena la 3'-fluoro-4'-
fenilacetofenona, seguida por deshidrohalogenación.

10 6. El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1, para la preparación del (4-(2,4-difluorofenil)
fenil)acetileno caracterizado en que se halogena la 4'-(2,4-
difluorofenil)acetofenona, seguida por la deshidrohalogena-
ción.

15 7. El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1, para la preparación del (4-(2,5-difluorofenil)
fenil)acetileno caracterizado en que se halogena la 4'-(2,5-
difluorofenil)acetofenona, seguida por la deshidrohalogena-
ción.

20 8. El procedimiento de la reivindicación 1,
para la preparación del (4-(2-clorofenil)fenil)acetileno,
caracterizado en que se halogena la 4'-(2-clorofenil)aceto-
fenona, seguida por la deshidrohalogenación.

25 9. El procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1, para la preparación del (3-cloro-4-ciclohexil-
fenil)acetileno, caracterizado en que se halogena la 3'-
cloro-4'-ciclohexilacetofenona, seguida por la deshidroha-
logenación.

10. El procedimiento de la reivindicación 1,
para la preparación del (4-(o-tolil)fenil)acetileno, carac-
terizado en que se halogena la 4'-o-tolil-acetofenona, se-
guida por la deshidrohalogenación.

11. Se reivindica por último como objeto sobre



1 el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
ARILACETILENO".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva, que consta de treinta y cua-
tro páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 de diciembre de 1974

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30