



306164

P A T E N T E    D E    I N V E N C I O N

---

---

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía,  
a favor de:

SOCIÉTÉ ANONYME POUR L'INDUSTRIE CHIMIQUE

entidad francesa, domiciliada en 20 Rue  
de l'Ancien Abattoir, MULHOUSE-DORNACH,  
(Haut-Rhin), Francia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL  
 $\alpha$ -(TIENIL-2) 4-HIDROXIESTILBENO Y DERIVADOS"

= = = = =

Inventor: Roland Charles Jaeger

Prioridad: Solicitud de Patente en Francia  
Nº PV 954.404 de fecha 20 No-  
viembre de 1963.

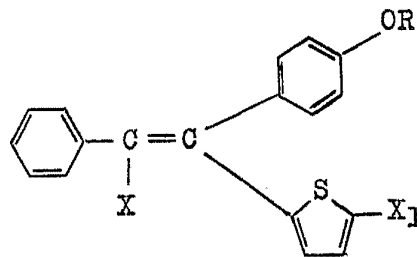


# 306164

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación del  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidfoxiestilbena y de algunos derivados, respondiendo estos productos a la fórmula general: - - - - -

5.

10.



(I)

15.

en la cual - - - - -

X = H o halógeno (en particular Br) - - - - -

X<sub>1</sub> = H o halógeno (en particular Br) - - - - -

R = H o resto alifático inferior de por lo menos 2 átomos de carbono (ejemplo: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), - - - - -

20.

o resto arilalifático (ejemplo: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), - - - - -

o resto acilo (ejemplo: COCH<sub>3</sub>), - - - - -

o resto alifático  $\alpha$ -carboxílico CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H (ejemplo: CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H),

y las sales correspondientes de bases orgánicas o minerales

(ejemplo: CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Zn  $\frac{1}{2}$  o CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>ZnOH), R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> siendo H o un

25.

resto alifático inferior, - - - - -

o un resto fosforilado ácido o neutro, esterificado o no,

de fórmula general PO(OR<sub>3</sub>)(OR<sub>4</sub>) [ ejemplo: PO(OH)(OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) o



PO(OH)(ONa)], R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> siendo H o un resto alifático inferior o un resto aromático o un metal. - - - - -

5: Estos productos son nuevos en sí y son principalmente medicamentos nuevos destinados especialmente al tratamiento de las enfermedades de la próstata. - - - - -

10. Todos estos compuestos provocan una regresión atrófica de la próstata en el macho. Salvo aquéllos en los cuales R = H, que son verdaderos estrógenos, los demás pueden clasificarse en los paraestrógenos, pero no en los estrógenos. Los derivados zíncicos no solamente provocan una regresión atrófica de la próstata, sino además una lisis del conjunto de los tejidos constitutivos de la próstata. - - - - -

15. Todos los compuestos según la invención (salvo los derivados zíncicos para los cuales la posología no se ha determinado aún) son eficaces en la dosis de 0.10 g a 0.40 g, preferentemente 0.25 g, dos veces por día, durante 90 a 100 días, en los adenomas de la próstata, sea por vía oral, sea por vía intramuscular (en solución oleosa). - - -

20. Todos los compuestos según la invención (salvo los derivados zíncicos para los cuales no se ha acabado todavía los ensayos) son atóxicos. En la dosis de 4 g/Kg por vía intraperitoneal o por vía oral, es imposible provocar la muerte de los animales en experimentación, (ratas albinas Wistar).  
25. La administración prolongada (100 días) de 1 g/Kg/día no supone ninguna perturbación ni ninguna lesión excepto la atrofia de la próstata en el macho y una dismenorrea en la hembra. - - - - -

306164



La invención se refiere igualmente a modos de preparación de estos productos. - - - - -

5. Los derivados de la fórmula (I) anteriormente indicada, pero en la cual  $R = CH_3$  y  $X = X_1 = H$  o  $Br$  han sido ya preparados y descritos por Buu-Hoï y Xuong, [Compilación de Trabajos de Química, Holanda, 69, 1.063-1.108 (1950) y Revista de la Sociedad de Química, Londres, 1.690-1.696 (1954)] . - - - - -

10. Los derivados con  $R = C_2H_5$  o  $CH_2C_6H_5$  pueden prepararse según el método de Buu-Hoï y Xuong. Según la invención, se han obtenido también por etilación o bencilación del  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbeno, y bromuración posterior. - - - - -

15. Los derivados con  $R =$  alquilo (ejemplo:  $CH_3$  o  $C_2H_5$ ) y  $X = X_1 = H$ , han servido de materia prima para la preparación del  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbeno. La desalquilación se efectúa con una sal de un hidrácido y de una amina tal como el clorhidrato de piridina o de quinoleína.

20. El grupo hidroxil del  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbeno puede acilarse por los métodos clásicos, y después se pueden fijar dos átomos de bromo teniendo el cuidado, sin embargo, de estabilizar el grupo aciloxi, por adición de anhídrido de ácido por ejemplo, durante la bromuración. Después de hidrólisis se obtiene el  $\alpha$ -(5-bromotienil-2) $\alpha'$ -bromo  
25. 4-hidroxiestilbeno. - - - - -

Se ha preparado también el derivado oxiacético por



reacción del  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbeno con un éster acético  $\alpha$ -halogenado en presencia de agente de neutralización del hidrácido eliminado, tal como los alcoholatos alcalinos o los carbonatos alcalinos. El éster formado se hidroliza fácilmente para dar el ácido  $\alpha$ -(tienil-2) estilbenil-4-oxiacético. Por bromuración, se introducen dos átomos de bromo y se obtiene el ácido  $\alpha$ -(5-bromotienil-2) $\alpha'$ -bromoestilbenil-4-oxiacético, del cual se pueden preparar las sales con las bases minerales y orgánicas.

5.

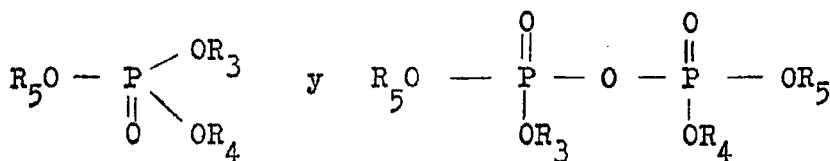
10. En particular, se han preparado dos sales de zinc, la sal neutra y la sal básica. - - - - -

El  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbeno puede también fosforilarse por reacción con  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{POCl}_2(\text{OR}_3)$  o  $\text{POCl}(\text{OR}_3)(\text{OR}_4)$  en presencia de un agente de fijación del hidrácido liberado por la reacción tal como, por ejemplo, la piridina o la quinoleína. - - - - -

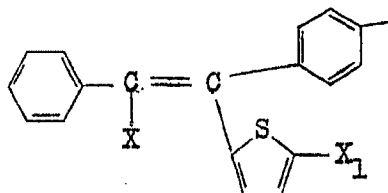
15.

Los restos  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  tienen la significación anteriormente mencionada. Después de hidrólisis, se obtienen los fosfatos o eventualmente los pirofosfatos correspondientes, de fórmula general: - - - - -

20.



25. siendo  $\text{R}_5$  el radical





306184

Los ejemplos siguientes ilustran, a título puramente indicativo y en forma alguna limitativo, modos de preparación de los compuestos según la invención. - - -

EJEMPLO 1:  $\alpha$ -(tienil-2) 4-etoxiestilbena (fig.1): - - - -

- 5. Se sigue el método de síntesis de Buu-Hoï y sus colaboradores, partiendo del ácido 4-etoxibenzoico, del que se prepara el cloruro de ácido que se condensa sobre el tiofeno. La acetona obtenida se condensa sobre el magnesiano del cloruro de benzilo. El producto bruto
- 10. se purifica por destilación a 248-251°C bajo 12 mm de mercurio. Se le puede recrystalizar en éter de petróleo. F = 78°C. Observación: Se obtiene el mismo producto por etilación del  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbena (descrito después) con el yoduro de etilo o el sulfato dietílico.

15. EJEMPLO 2:  $\alpha$ -(5-bromotienil-2) $\alpha'$ -bromo 4-etoxiestilbena (fig. 2):

- 20. La bromuración del producto precedente se efectúa con bromo en ácido acético, como lo ha descrito Buu-Hoï para el derivado metoxi. El producto bruto se recrystaliza en butanol. F = 127-128°C. Este producto es soluble en el benceno, el ácido acético caliente y la acetona caliente. Da una coloración granate con ácido sulfúrico concentrado. - - - - -

EJEMPLO 3:  $\alpha$ -(tienil-2) 4-benciloxiestilbena (fig.3): -

- 25. La síntesis es la misma que la del derivado etoxi (descrito anteriormente), pero se parte del ácido



306164

4-benciloxibenzoico. El producto bruto se destila a 240-255°C bajo 0.5 mm, dando un aceite muy viscoso que no cristaliza. Observación: Se obtiene el mismo producto por bencilación del  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbena con el cloruro de bencilo. - - - - -

5.

EJEMPLO 4:  $\alpha$ -(5-bromotienil-2) $\alpha'$ -bromo 4-benciloxiestilbena (fig.4): - - - - -

La bromuración del producto precedente se efectúa como para el derivado etoxi. El producto puro se cristaliza y funde a 156°. Es soluble en el benceno, el ácido acético caliente y la acetona caliente. Da una coloración granate con el ácido sulfúrico concentrado. - - - - -

10.

EJEMPLO 5:  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbena (fig.5): - - - - -

Una mezcla de 0.5 mols de  $\alpha$ -(tienil-2) 4-metoxi-(o 4-etoxi-) estilbena y 2.5 mols de clorhidrato de piridina anhidro se calienta a 190°C durante 2 horas. Después de enfriamiento, la mezcla se vierte sobre agua-hielo y después se extrae con éter. La solución etérea se extrae con una solución de sosa al 5% que se acidifica después y se extrae con benceno. La solución bencénica se concentra y después se cromatografía sobre alúmina. Se diluye con benceno. Después de evaporación del benceno, se recoge un sólido amarillento que se recristaliza en ácido acético. Se obtiene, con un rendimiento de 35%, un polvo amarillo, soluble en el benceno, el éter y el alcohol. Con el ácido sulfúrico concentrado se observa una coloración pardo-anaranjada intensa. El producto puro funde a 124-125°C. - -

15.

20.

25.



306164

EJEMPLO 6:  $\alpha$ -(tienil-2) 4-acetoxiestilbeno (fig.6): - - -

5. Se calientan a reflujo, durante 4 horas, 0.2 mols de  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbeno, en solución en cuatro volúmenes de anhídrido acético con 0.2 mols de acetato de sodio y después se vierten sobre una mezcla agua-hielo y se filtra el precipitado. Después de recristalización en alcohol etílico, se obtiene un producto cristalizado, beige, soluble en el benceno y el ácido acético. F = 128-129°C. Rendimiento = 90%. - - - -

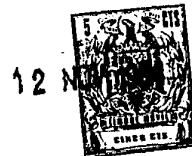
10. EJEMPLO 7:  $\alpha$ -(5-bromotienil-2) $\alpha'$ -bromo 4-acetoxiestilbeno (fig.7):

15. En un matraz de cuatro tuberías, se disuelven 0.062 mols de  $\alpha$ -(tienil-2) 4-acetoxiestilbeno, en ocho volúmenes de una mezcla 1/1 de ácido acético y de anhídrido acético. Se agita, se calienta a 80°C y se hace borbotar nitrógeno en la mezcla. Se añaden lentamente 0.124 mols de bromo disueltos en 5 volúmenes de ácido acético. Se refrigera y filtra el precipitado. Después de recristalización en ácido acético o alcohol, se obtiene un producto cristalizado amarillo, soluble en el benceno y la acetona. F = 143°C. Rendimiento 45%. Se observa una coloración violeta-azul intenso con el ácido sulfúrico concentrado. Análisis: hallado 33% Br (calculado para  $C_{20}H_{14}O_2SBr_2$ : 33.5%Br). - - - - -

20. EJEMPLO 8:  $\alpha$ -(5-bromotienil-2) $\alpha'$ -bromo 4-hidroxiestilbeno (fig.8):

25. Se introducen 0.025 mols de  $\alpha$ -(5-bromotienil-2) $\alpha'$ -bromo 4-acetoxiestilbeno en 80cm<sup>3</sup> de alcohol. Se re-

306154



frigera a 0°C, se agita enérgicamente y se introducen lentamente 40 cm<sup>3</sup> de potasa alcohólica. El producto de partida se solubiliza en una hora. Se diluye con agua y se filtra el precipitado formado. Después de recristalización en ácido acético, se obtiene un polvo beige, soluble en el alcohol y el benceno. F = 151-152°C. Rendimiento 85%. El ácido sulfúrico concentrado da una coloración pardo-rojo intenso. Análisis: hallado 35.6% Br (calculado para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>OSBr<sub>2</sub>: 36.7% Br). - - - - -

10. EJEMPLO 9: Acido α-(tienil-2) estilbeno 4-oxiacético (fig. 9):

Se hacen hervir a reflujo durante ocho horas 0.01 mols de α-(tienil-2) 4-hidroxiestilbeno y 0.011 mols de bromoacetato de etilo en solución en 100 cm<sup>3</sup> de acetona en presencia de un mol de carbonato de potasio anhidro. Se deja enfriar, se filtra y se evapora la acetona. Se toma de nuevo el líquido que queda con 15 cm<sup>3</sup> de potasa alcohólica al 2%, se lleva a reflujo durante una hora, se deja enfriar, se filtra la sal de potasio y se lava con alcohol. La sal de potasio se pone de nuevo en suspensión en agua y se acidifica con ácido clorhídrico al 5%, después se filtra y se recristaliza en ácido acético. Se obtiene un producto cristalizado blanco, soluble en el benceno, el agua caliente y el metanol caliente. F = 180°C: Rendimiento: 80% . - - - - -

25. EJEMPLO 10: Acido α-(5-bromotienil-2)α'-bromo estilbenil 4-oxiacético (fig.10):

A una solución de 0.04 mols de ácido α-(tienil-2) estilbenil 4-oxiacético en 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético

306164



refrigerada por un baño maría helado, se añade lentamente, agitando y haciendo borbotar una corriente de nitrógeno, una solución de 0.04 mols de bromo en 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Se deja una hora y después se filtra. Por adición de 20% de agua, se obtiene una segunda solución que se filtra. Los dos productos se recristalizan en ácido acético. Se obtiene un polvo casi blanco, soluble en el metanol y en el benceno caliente e insoluble en agua.

5.

F = 173°C. Rendimiento = 80%. El ácido sulfúrico concentrado da una coloración pardo-rojo intenso. Análisis: hallado 32% Br (calculado para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>SBr<sub>2</sub>: 32.4 % Br). -

10.

EJEMPLO 11: α-(5-bromotienil-2)α'-bromo estilbenil 4-oxiacetato de zinc (fig.11):

15.

Se disuelven 0.011 mols de ácido α-(5-bromotienil-2)α'-bromo estilbenil 4-oxiacético en 200 cm<sup>3</sup> de alcohol y se calientan a reflujo. Se añade, en dos horas, 0.005 mols de acetato de zinc agitando enérgicamente. Se deja aún una hora a reflujo, después se filtra en caliente y se lava con alcohol hirviente. Queda 1g de polvo amarillo, insoluble en todos los solventes orgánicos excepto la dimetilformamida. Análisis: hallado 6.0%Zn (calculado para C<sub>40</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Br<sub>4</sub>Zn:6.2%Zn). - - - - -

20.

EJEMPLO 12: α-(5-bromotienil-2)α'-bromo estilbenil 4-oxiacetato básico de zinc (fig.12):

25.

Se disuelven 0.011 mols de ácido α-(6-bromotienil-2)α'-bromo estilbenil 4-oxiacético en 200 cm<sup>3</sup> de alcohol hirviente. Se añaden, en pequeñas fracciones, 0.011 mols de óxido de zinc. Se calienta a reflujo aún durante una hora, después se filtra y se lava sucesivamente con



alcohol hirviente, con una solución concentrada de cloruro de amonio, con agua hirviente y aún con alcohol hirviente. Se obtiene una sal básica de zinc que tiene el aspecto de un polvo ligeramente amarillento. Rendimiento: 90%.

- 5. Análisis: hallado 28%Br y 12%Zn (calculado para  $C_{20}H_{14}O_4SBr_2Zn$ : 27.8% Br y 11.4% Zn). - - - - -

EJEMPLO 13: Acido fenil ( $\alpha$ -tienil-2 estilbenil-4) fosfórico (fig.13):

- 10. Se cargó una solución de 0.01 mols de ácido fenil dicloro-fosfórico con 0.03 mols de piridina en 30 cm<sup>3</sup> de benceno y se añade en una hora una solución de 0.012 mols del  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbeno con 0.01 mols de piridina en 30 cm<sup>3</sup> de benceno. Se agita aún durante cuatro horas dejando subir la temperatura lentamente a 20°C. Se filtra el clorhidrato de piridina y después se hidroliza
- 15. el derivado clorado con 80 cm<sup>3</sup> de amoníaco 2N. EL ácido fenil-( $\alpha$ -tienil-2 estilbenil-4) fosfórico precipita lentamente. Se le filtra, se seca y se recristaliza en clorobenceno o en acetona anhidra. Se obtienen 1.4g de polvo blanco, soluble en el ácido acético, la dimetilformamida y el
- 20. agua caliente. Análisis: hallado 7% de fósforo (calculado para  $C_{24}H_{19}O_4SP$ : 7.13% P). Por titulación acidimétrica en una mezcla acetona-agua 2/1, se halla una masa molecular de 450 (Teoría = 434). Observación: Variando las condiciones de hidrólisis se forman cantidades importantes del
- 25. pirofosfato correspondiente: - - - - -





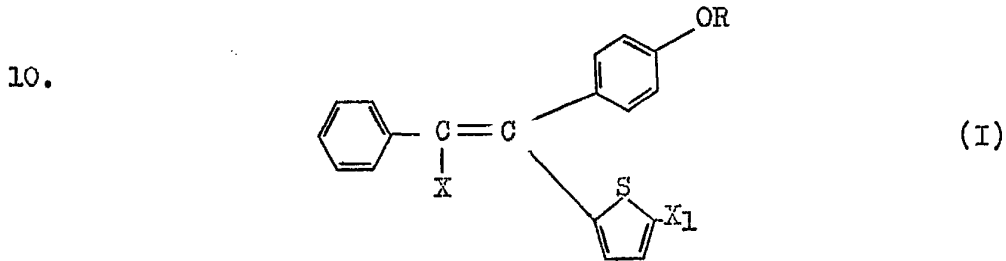
306104

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: -

R E I V I N D I C A C I O N E S

5. 1.- Procedimiento de preparación del  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbeno y derivados, que respondan a la fórmula general: - - - - -



en la cual - - - - -

15. X = H o halógeno  
X<sub>1</sub> = H o halógeno  
R = H o resto alifático simple de por lo me-

nos 2 átomos de carbono -o resto arilalifático - o resto acilo- o resto alifático  $\alpha$ -carboxílico CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, - - -

20. y las sales correspondientes de bases orgánicas o minerales, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> siendo H o un resto alifático inferior - o un resto fosforilado ácido o neutro, esterificado o no, de fórmula general PO(OR<sub>3</sub>)(OR<sub>4</sub>), R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> siendo H o un resto alifático inferior o un resto aromático o un metal, caracteri-

25. zado porque los derivados en los cuales R es un resto alifático o arilalifático se obtienen por alcoholación o aralcoholación del  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbeno seguida de una

306164



halogenación eventual. - - - - -

5. 2.- Procedimiento de preparación de los compuestos definidos en la fórmula (I) de la reivindicación 1, caracterizado porque el derivado en el cual  $X = X_1 = R = H$  se obtiene por desalcoholación de los derivados en los cuales  $X = X_1 = H$  y  $R =$  alcoholo, por medio de una sal de un hidrácido y de una amina. - - - - -

10. 3.- Procedimiento de preparación de los compuestos definidos en la fórmula (I) de la reivindicación 1, caracterizado porque los derivados en los cuales  $R$  es un resto acilo se obtienen por acilación según los métodos clásicos del  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbeno seguida eventualmente de una halogenación, debiendo estabilizarse el grupo aciloxi durante la halogenación con una adición de anhídrido de ácido. - - - - -

15. 4.- Procedimiento de preparación de los compuestos definidos en la fórmula (I) de la reivindicación 1, caracterizado porque los derivados en los cuales  $R$  es un resto alifático  $\alpha$ -carboxílico, se obtienen por reacción del  $\alpha$ -(tienil-2) 4-hidroxiestilbeno con un éster  $\alpha$ -halogenado  $CR_1R_2Hal-CO_2R_6$ , en presencia de un agente de neutralización del hidrácido eliminado, siendo  $R_6$  un radical alcoholo, estando seguida dicha reacción de una hidrólisis que libera el ácido eventualmente, de una bromuración y/o de una salificación con bases minerales u orgánicas. - - - - -

20. 5.- Procedimiento de preparación de los compuestos definidos en la fórmula (I) de la reivindicación 1, caracterizado porque los derivados en los cuales  $R$  es un resto



fosforilado se obtienen por reacción del  $\alpha$ -(tienil-2)  
 4-hidroxiestilbeno con  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{POCl}_2(\text{OR}_3)$  o  $\text{POCl}(\text{OR}_3)(\text{OR}_4)$ ,  
 en presencia de un agente de fijación del hidrácido libe-  
 rado por la reacción, permitiendo, una hidrólisis subsi-  
 guiente, obtener los fosfatos o eventualmente los piro-  
 fosfatos correspondientes. - - - - -

5.

6.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL  $\alpha$ -(TIENIL-2)  
 4-HIDROXIESTILBENO Y DERIVADOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en  
 la presente memoria que consta de quince hojas, foliadas y  
 mecanografiadas por una sola de sus caras y de una lámina  
 de dibujos que la ilustra.

10.

BARCELONA, 12 NOV 1964

P.A.

*Handwritten signature*  
 M. CURELL SUÑOL

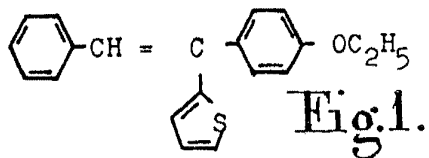


Fig.1.

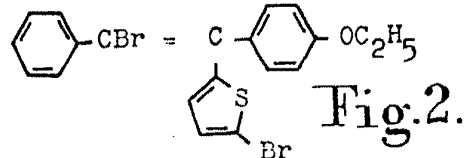


Fig.2.

Fig.3.

Fig.4.

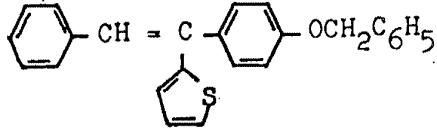


Fig.5.

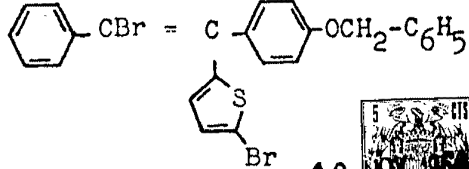


Fig.6.

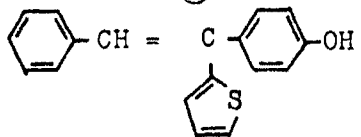


Fig.7.

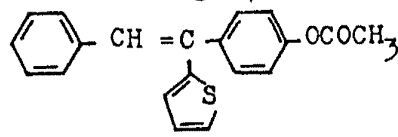


Fig.8.

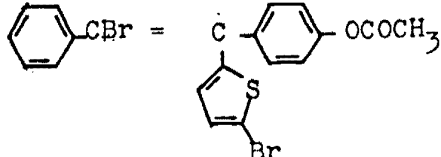


Fig.9.

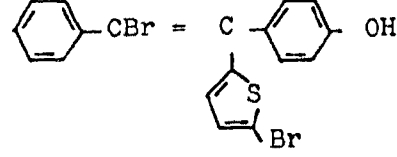


Fig.10.

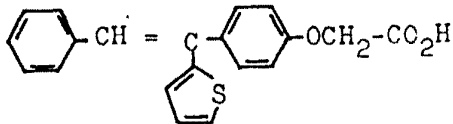


Fig.11.

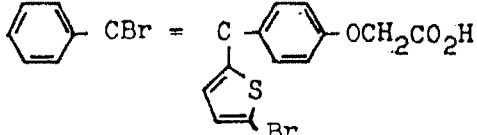
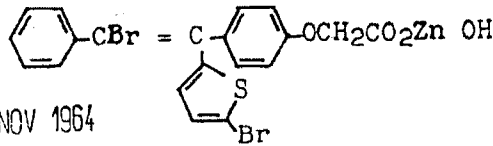
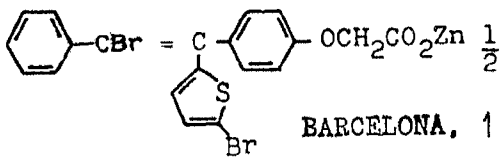


Fig.12

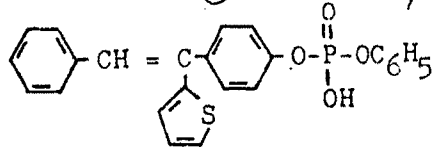


BARCELONA, 12 NOV 1964

Fig.13.

P.A. *Harmon*

Fig.14.



M. CURELL SUROL

