

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION, en ESPAÑA por 20 años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY

entidad / ~~de nacionalidad~~ norteamericana

con domicilio en Detroit, Michigan, Estados Unidos de América

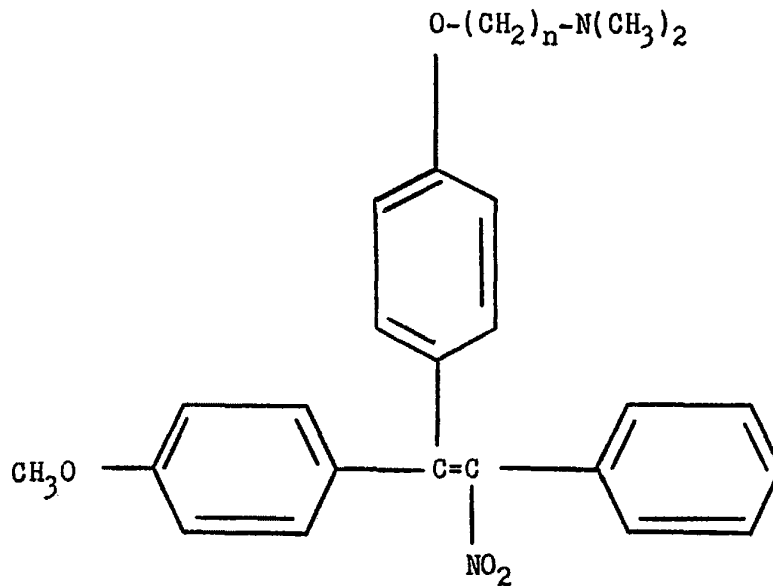
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR COMPUESTOS DE ALFA/^{p-}
(DIMETILAMINOALCOXI)FENIL₇-ALFA'-NITRO-4-METOXIESTILBENO"

(Clase Internacional CO7c A61k)



La presente invención se refiere a nuevos nitro-compuestos orgánicos que son útiles como agentes farmacológicos, y a métodos para su obtención. Más concretamente, la invención se refiere a nuevos compuestos de

5 α - [p-(dimetilaminoalcoxi)fenil]- α' -nitro-4-metoxiestilbeno, que tienen, en la forma de base libre, la fórmula



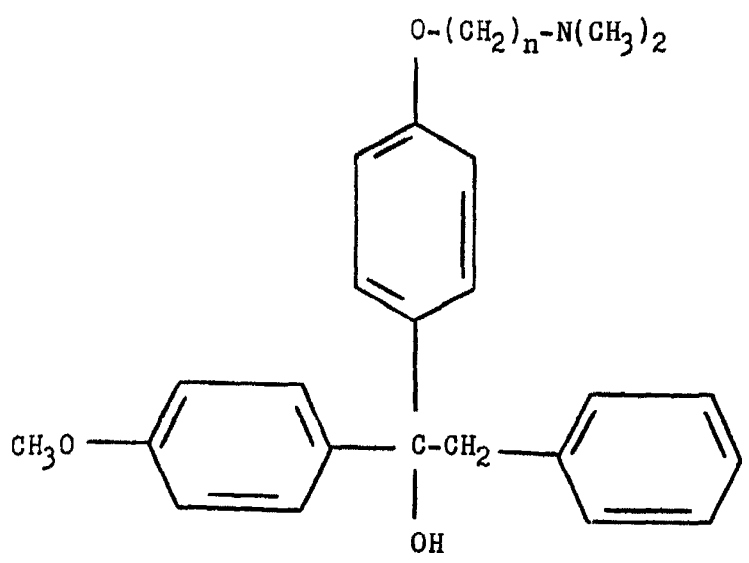
I

y a sales de adición de ácido y sales de amonio cuaternario de los mismos, farmacéuticamente aceptables; en la fórmula n es 3 ó 4.

25 Conforme a la Invención, se obtienen compuestos que tienen la fórmula I y sus sales, haciendo reaccionar un compuesto de triariletanol, de fórmula:



5

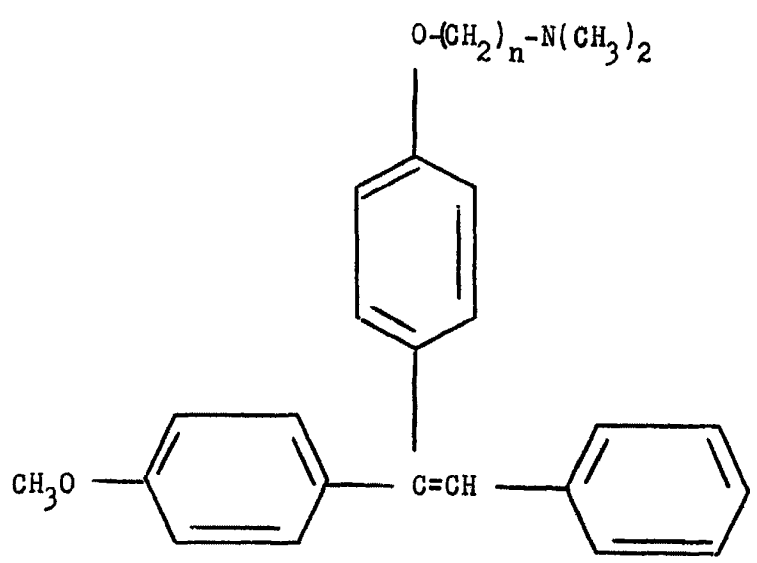


10

II

o un compuesto de triariletileno, de fórmula:

15



20

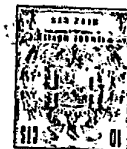
25

III

con ácido nítrico; n es como se ha definido anteriormente. Por cada mol de compuesto de triariletanol o de triariletileno se emplean por lo menos uno y, preferiblemente, hasta cuatro moles o más, de ácido nítrico. La reacción se efectúa, ventajosamente, en un medio disolvente no reactivo.

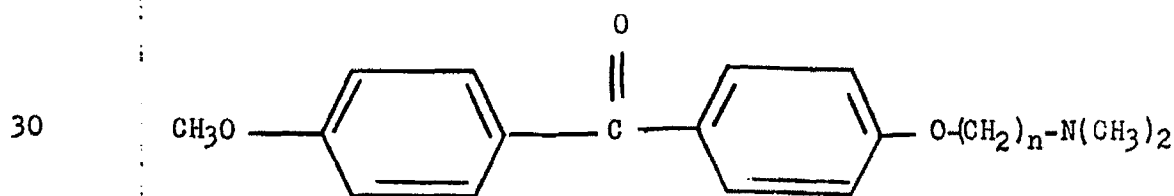
30

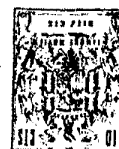
18-10-68



Algunos de los disolventes adecuados para este propósito son ácidos alcanóicos, como el ácido acético o el ácido propiónico, e hidrocarburos halogenados, como el tetracloruro de carbono. La concentración del ácido nítrico y el tiempo y la temperatura de la reacción no son críticos, en especial. Por lo general, la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre unos 20 y unos 100°C durante un periodo de tiempo que puede variar desde un minuto a varias horas, empleándose los tiempos de reacción más cortos con las temperaturas más elevadas. La reacción se realiza, preferentemente, utilizando ácido nítrico (fumante) del 90%, a 40-65°C durante cinco a veinte minutos. El producto de la reacción puede aislarse, directamente, como nitrato; después de basificación, como base libre; o después de basificación y subsiguiente formación de sal, como una sal de adición de ácido o una sal de amonio cuaternario.

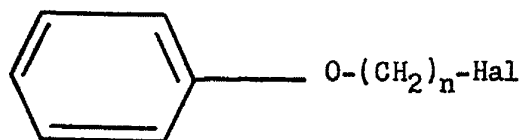
En el procedimiento anterior, no es crítico el que el producto de partida seleccionado para su empleo, sea el compuesto de triariletanol o el de triariletileno, ya que el primero puede convertirse en el último por deshidratación durante el transcurso de la reacción con el ácido nítrico. Por la misma razón puede emplearse una mezcla del compuesto de triariletanol y del de triariletileno, como producto de partida, con resultados totalmente satisfactorios. Los compuestos de triariletanol pueden obtenerse por reacción de un compuesto de benzofenona, de fórmula:





con cloruro de bencil magnesio en un disolvente etéreo anhidro, seguida de hidrólisis de la mezcla de reacción con cloruro amónico acuoso; n es como se ha definido anteriormente. Los compuestos de triariletileno se obtienen por deshidratación de los compuestos de triariletanol, por ejemplo, mediante calentamiento con cloruro de hidrógeno en etanol, o con ácido sulfúrico del 85% durante una a tres horas a 70-100°C. Los compuestos de triariletileno pueden obtenerse, también, directamente a partir de la reacción del compuesto de benzofenona de fórmula IV y el cloruro de bencil magnesio, utilizando un ácido mineral para hidrolizar la mezcla de reacción y empleando un período de tiempo más largo o una temperatura más elevada durante la hidrólisis. Por otra parte, si se desea obtener el compuesto de triariletanol a partir de esta reacción, debe evitarse el tratamiento prolongado con el ácido mineral. En cada caso particular, la identidad del producto de reacción, como el compuesto de triariletanol o el compuesto de triariletileno, puede determinarse convenientemente analizando el espectro de absorción infrarrojo, para apreciar la absorción debida al grupo hidroxilo. Una absorción fuerte, debida al grupo hidroxilo, indica que el producto es el compuesto de triariletanol, mientras que la ausencia de tal absorción indica que ha tenido lugar la deshidratación, y el producto es el compuesto de triariletileno. Una absorción débil indica que se ha formado una mezcla de los dos productos.

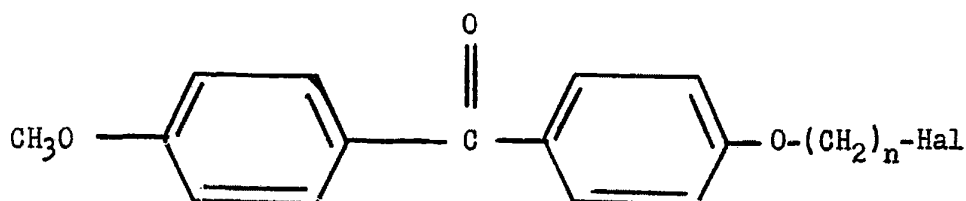
Los compuestos de benzofenona, que tienen la fórmula IV antes citada, se preparan haciendo reaccionar ácido anísico con un éter haloalcohol fenílico, de fórmula



V

en presencia de un ácido fuerte, como ácido polifosfórico, para dar un compuesto de 4-(haloalcoxi)-4'-metoxibenzofenona, que tiene la fórmula:

10



15

VI

que a su vez se hace reaccionar con dimetilamina; n tiene el mismo significado anteriormente indicado, y Hal es un átomo de halógeno, preferentemente bromo o cloro.

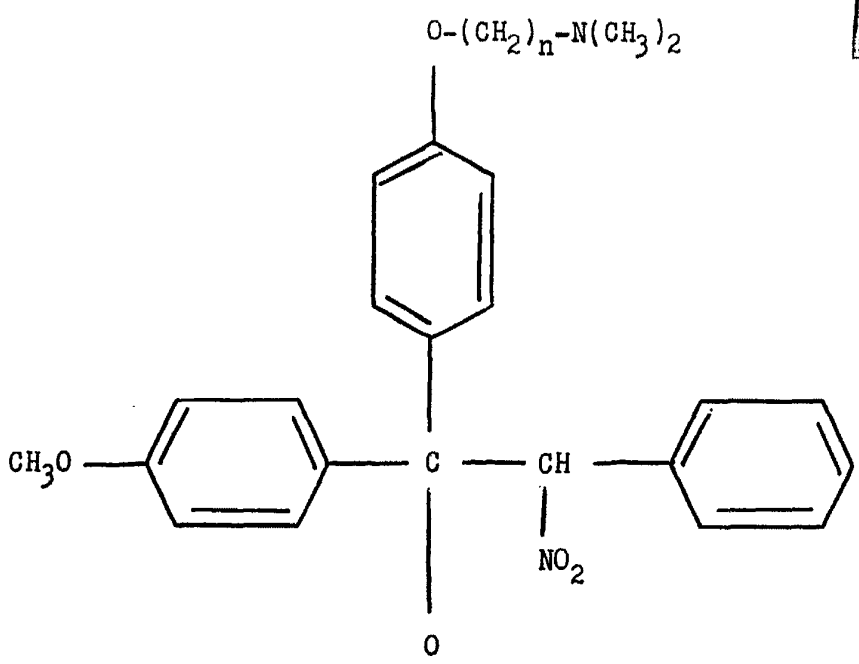
20

También según la invención, se obtienen compuestos que tienen la fórmula I citada con anterioridad, y sus sales haciendo reaccionar un compuesto de triariletileno, de la fórmula III indicada, con un nitrato de alcanilo inferior, lo que produce un compuesto que tiene, en forma de base libre, la fórmula:



5

10



15

VII

20

25

30

calentando a continuación el compuesto así producido con un ácido fuerte con lo cual tiene lugar la eliminación de los elementos de un ácido alcanoico inferior, con la introducción de un doble enlace; en la fórmula anterior n tiene el significado antes mencionado. El nitrato de alcanilo inferior, preferido para su utilización en este proceso es el nitrato de acetilo. La primera etapa del proceso se efectúa haciendo reaccionar el compuesto de triariletileno con un equivalente, al menos, o hasta un ex

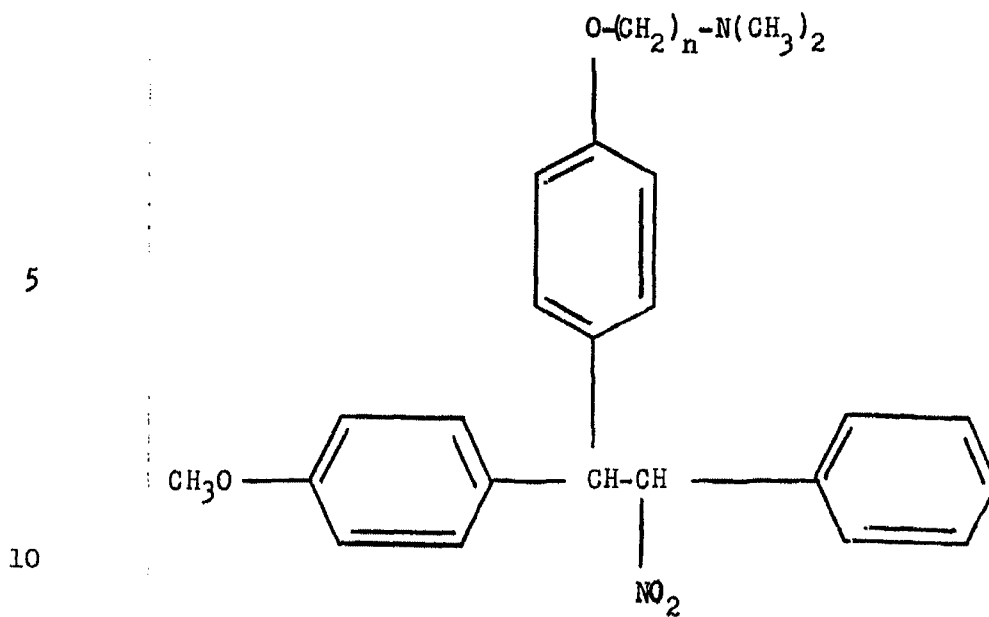
ceso moderado del nitrato de alcanilo inferior. La reacción se modera mediante enfriamiento externo, manteniendo la temperatura entre -25 y + 10°C. Un disolvente adecuado para la reacción lo constituye un anhídrido de un ácido alcanoico inferior y la reacción se efectúa, corrientemente, a continuación de producir el nitrato de acetilo pre-

18-10-68



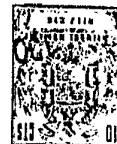
ferido in situ partiendo de la reacción del ácido nítrico y el anhídrido acético. La segunda etapa del proceso se efectúa calentando el compuesto intermedio de 1-alcanoiloxi-2-nitro, de la fórmula VII antes citada, con un ácido fuerte. Algunos ejemplos de ácidos fuertes adecuados que pueden utilizarse son: el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico y el ácido p-toluenosulfónico. Los mejores resultados se obtienen cuando se utiliza un gran exceso del ácido fuerte, sin la adición de disolvente, pero, si se desea, puede emplearse un disolvente no reactivo, tal como un hidrocarburo halogenado. El calentamiento con el ácido fuerte se efectúa, por lo general, a una temperatura comprendida entre 80 y 120°C, durante un período de tiempo que puede variar entre quince minutos y dos horas. También pueden obtenerse resultados satisfactorios trabajando algo por fuera de estos límites. El producto puede aislarse directamente como sal de adición de ácido; después de basificación, como base libre; o, después de basificación y subsiguiente formación de sal, como una sal de adición de ácido o una sal de amonio cuaternario.

Además, conforme a la invención, se obtienen compuestos que tienen la fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de triarilnitroetano, de fórmula:



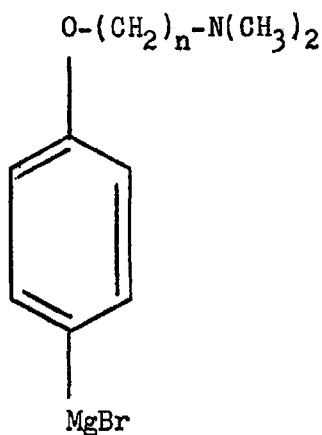
VIII

con un agente deshidrogenante; en la fórmula n tiene el mismo significado citado con anterioridad. Se utiliza, al menos, la cantidad calculada del agente deshidrogenante y, preferentemente, un considerable exceso. Un ejemplo de un agente deshidrogenante adecuado, lo constituye un catalizador de un metal noble en unión con un aceptor de hidrógeno, tal como un catalizador de paladio unido a un nitro compuesto orgánico, por ejemplo, nitrobenzeno. Otro ejemplo de un agente deshidrogenante adecuado, lo constituye la benzoquinona. La reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre unos 0 y 200°C, dependiendo la temperatura preferida del agente deshidrogenante particular utilizado. Cuando se utiliza un catalizador de paladio y un nitro compuesto orgánico, la temperatura habitual es una comprendida entre 60 y 180°C, mientras que cuando se utiliza una quinona, la temperatura habitual es una comprendida entre 0 y 120°C. Los disolventes adecuados para la



reacción incluyen: el dioxano, los alcoholes inferiores, la N,N-dimetilformamida y diversos hidrocarburos aromáticos, como el benceno, tolueno y xileno. La reacción es prácticamente completa después de un período de tiempo que puede oscilar entre unos 30 minutos y tres días, lo que depende de las sustancias reaccionantes y de la temperatura empleada. El producto puede aislarse como base libre, o, a continuación de la formación de la sal, como sal de adición de ácido o sal de amonio cuaternario.

Los compuestos de triarilnitroetano, que tienen la fórmula VIII anterior y que son necesarios como compuestos de partida en el proceso antes indicado, se obtienen mediante reacción del 4-metoxi- α' -nitroestilbeno con un bromuro de arilmagnesio, de fórmula

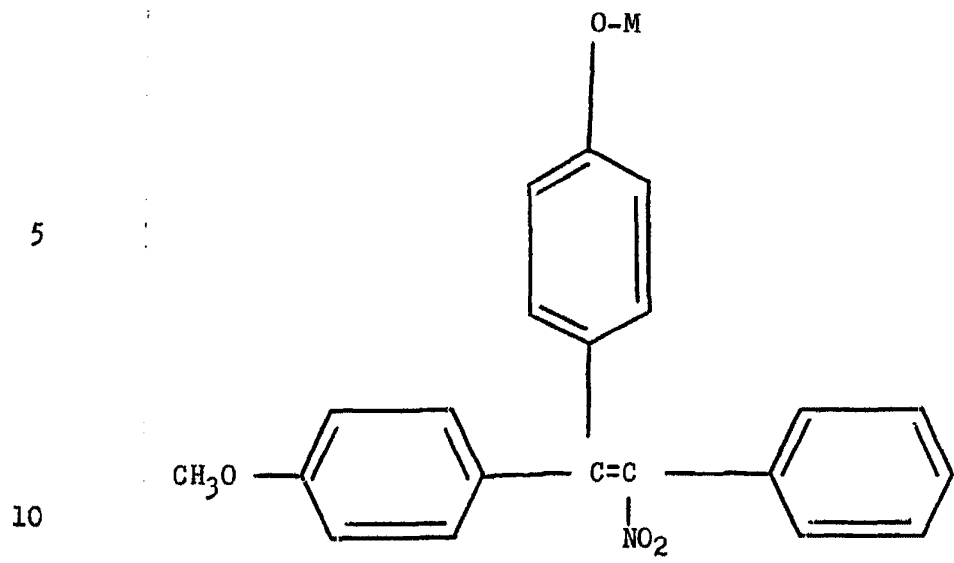


IX

25 e hidrólisis, después, del producto de reacción. En la fórmula n tiene el mismo significado antes citado.

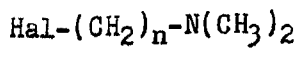
Aun más, de conformidad con la invención, se obtienen compuestos que tienen la fórmula I anterior, haciendo reaccionar un derivado metálico, salino, del

30 α' -(p-hidroxifenil)- α' -nitro-4-metoxiestilbeno, de fórmula



X

con un compuesto de amina, de fórmula



XI

15

20

25

30

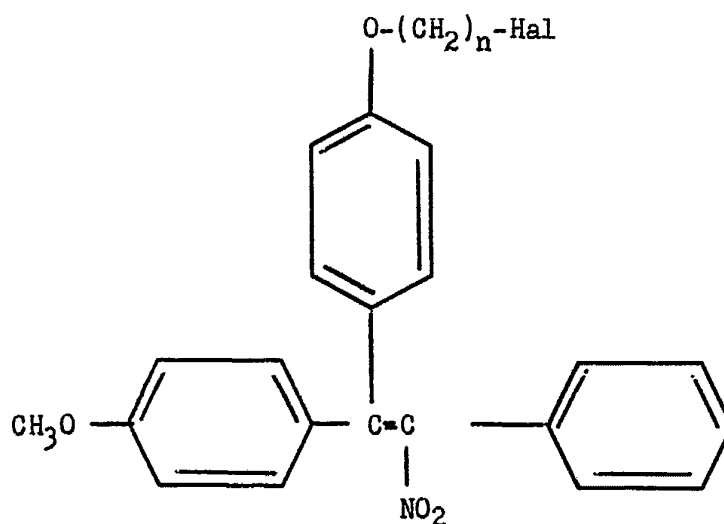
en la que n y Hal tienen el significado citado con anterioridad y M es un catión, que forma sal, preferiblemente un metal alcalino. El derivado metálico de fórmula X puede añadirse a la mezcla de reacción como tal, o formado "in situ" haciendo reaccionar α -(p-hidroxifenil)- α' -nitro-4-metoxiestilbeno con una base fuerte como el hidruro de sodio, el metóxido de sodio o el hidróxido potásico. Los mejores resultados se obtienen cuando se emplea un moderado exceso del compuesto de amina, que tiene la fórmula XI, aunque pueden utilizarse cantidades equivalentes de las sustancias reaccionantes. Algunos de los ejemplos de disolventes adecuados para la reacción lo constituyen los alcoholes inferiores, la N,N-dimetilformamida e hidrocarburos aromáticos como el benceno, tolueno y xileno. Por lo general la reacción se efectúa a una temperatura



comprendida entre 0 y 200°C, o a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, durante, un período de tiempo que puede variar entre 30 minutos y 24 horas, empleándose los tiempos de reacción más cortos con las temperaturas más elevadas. El producto puede aislarse como base libre o como sal de adición de ácido o sal de amonio cuaternario, mediante ajuste del pH o por formación de sal.

La preparación del α -(p-hidroxifenil)- α' -nitro-4-metoxiestilbena empleado como producto de partida en el proceso anterior, se describe, en detalle, en los ejemplos que siguen.

Todavía más, de conformidad con la invención, se obtienen compuestos de la fórmula I anterior, haciendo reaccionar un compuesto halogenado, de fórmula



25

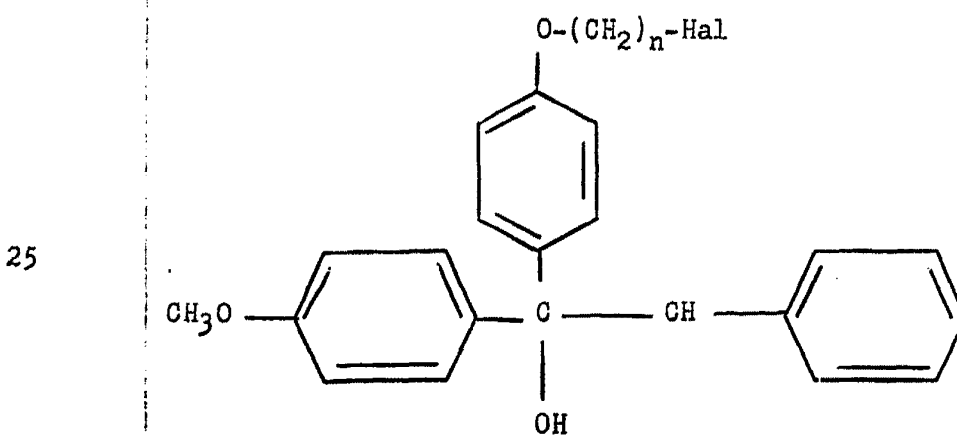
XIII

con dimetilamina. En ella n y Hal son como se ha indicado con anterioridad. Aun cuando las sustancias reaccionantes pueden emplearse en cantidades equivalentes, es preferible utilizar un exceso considerable de dimetilamina, típicamente de 3 a 5 moles de dimetilamina por cada mol del compues



to halogenado. Son ejemplos de disolventes adecuados que pueden emplearse para la reacción los alcoholes inferiores, los éteres e hidrocarburos aromáticos, como el benceno, tolueno y xileno. Puede emplearse satisfactoriamente, asimismo, un exceso de la amina como disolvente. Por lo general la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 10 y 150°C durante un período de tiempo que puede variar entre 1 y 72 horas, empleándose los tiempos de reacción mas cortos con las temperaturas más elevadas. El producto de la reacción puede aislarse como base libre o como sal de adición de ácido o sal de amonio cuaternario, por ajuste del pH o mediante formación de sal.

Los compuestos halogenados que tienen la fórmula XII y que se necesitan como productos de partida en el proceso anterior, se preparan haciendo reaccionar un compuesto de 4-(haloalcoxi)-4'-metoxibenzofenona, de la fórmula VI anterior, con cloruro de bencil magnesio, e hidrolizando el producto de la reacción, obteniéndose un compuesto de 1-[p-(haloalcoxi)fenil]-1-(p-metoxifenil)-2-fenil etanol, que tiene la fórmula



XIII

30 el cual se hace reaccionar entonces o bien directamente con



ácido nítrico fumante o se deshidrata, primeramente, y el producto de deshidratación se hace reaccionar con ácido nítrico fumante, obteniéndose el producto de partida deseado. En esta fórmula n y Hal tienen el significado que se ha citado con anterioridad.

Las bases libres de la invención forman sales de adición de ácido con una diversidad de ácidos inorgánicos y orgánicos. Sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, se obtienen con ácidos tales como clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, sulfúrico, acético, benzoico, cítrico, maleico, glucónico, sacórbico, pamoico y ácidos relacionados. Las sales de adición de ácido pueden obtenerse por reacción de la base libre con el ácido escogido, mediante metátesis, cambio iónico, o por otro medio de formación de sales. Las bases libres de la invención, también forman sales de amonio cuaternario. Se forman sales de amonio cuaternario, farmacéuticamente aceptables, con agentes que forman sales, como el yoduro de metilo, el cloruro de etilo, el bromuro de etilo, el yoduro de etilo, el cloruro de bencilo y el p-toluenosulfonato de metilo. Las bases libres y las sales son, por lo general, equivalentes para los propósitos de la invención, con la excepción de que unas u otras pueden ser preferidas por sus propiedades particulares de solubilidad. Tanto las bases libres como las sales de la invención pueden existir como isómeros cis-trans.

Los compuestos de la invención son compuestos químicos nuevos, útiles como agentes farmacológicos, que manifiestan actividad antiprogestacional, hipocolesterémica y antifertilizante. Su efecto antiprogestacional se deter-



mina por un ensayo de McPhail modificado (véase M.K. McPhail, J.Physiology (Londres), vol. 83, 1934, pag. 145), administrando el compuesto en ensayo junto con progesterona a cada uno de los cinco conejos de un lote, midiendo ,
5 después, la reducción de la proliferación endometrial en comparación con la proliferación endometrial observada en un grupo de cinco animales de control quienes reciben, solamente, progesterona. En este ensayo, la administración de 10 mg. de monocitrato de α - { p-3-(dimetilamino)propoxi7fenil } - α '-nitro-4-metoxiestilbeno, simultáneamente con la de 1,6 mg. de progesterona, produjo una
10 reducción de la proliferación endometrial, del 80-90% en esta especie de animales de experimentación. (En el índice de McPhail, los controles fueron estimados a un valor medio de 3,6 y los animales de ensayo a un valor medio de
15 0,5).

En virtud de su fuerte actividad antiprogestacional, los compuestos de la invención han demostrado ser agentes antifertilizantes eficaces administrados post-coitalmente a conejos. En este ensayo una coneja adulta se aparea tres veces, en rápida sucesión, y después, comenzando el día del apareamiento, es tratada por vía oral con una dosis dada del compuesto en ensayo, una vez al día, durante 14 días. Al decimoquinto día se sacrifica
20 el animal y se examina el útero para observar la presencia de lugares de implantación y deformidades gruesas. Cuando se ensayó con este método, se encontró que el monocitrato de α - { p-3-(dimetilamino)propoxi7fenil } - α '-nitro-4-metoxiestilbeno, administrado a la dosis de
25 3,0 mg/kg., mediante tubo estomacal, en solución acuosa, a cada uno de los componentes de un grupo de cinco conejas, era completamente eficaz para inhibir la preñez. Los com-

18-10-68



puestos de la invención son eficaces, también como agentes antifertilizantes cuando se administran post-coitalmente a perros. En esta especie, el compuesto arriba citado impide el nacimiento de animales cuando se administra a una
5 dosis única, diaria, de 500 µg./kg. durante 15 días, después del primer apareamiento de una hembra adulta que se aparee tres veces, una vez cada día en el primero, tercero y quinto días del período de ensayo.

Como agentes hipocolesterámicos, los compuestos
10 de la invención originan una disminución en el nivel de colesterol en sangre. Esta actividad se determina en ratas de 200-250 g. de peso, administrando el compuesto en ensayo mediante intubación diaria durante una semana, a una dosis dada y comparando después el nivel promedio
15 de colesterol en el plasma de los animales tratados con el de los animales de control. En este ensayo, el α -{ p -[3-(dimetilamino)Propoxi]-fenil}- α 'nitro-4-metoxiestilbeno, que es el compuesto hipocolesteremico preferido de la invención, cuando se administró como
20 monocitrato a la dosis de 50 µg./kg., se encontró que producía un descenso del nivel de colesterol del 44%. Este compuesto es preferido en particular, a este respecto, ya que su administración no lleva a ninguna acumulación apreciable de desmosterol.

25 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.-

30 Se añaden gota a gota, con agitación, 5,6 g. de ácido nítrico del 90% a una solución de 16 g. de 1-{ p-



5 $\{ \text{p} - \text{[3-(dimetilamino)propoxi] fenil} \} - 1 - (\text{p} - \text{metoxifenil}) -$
2-feniletanol, en 60 ml. de ácido acético. Durante la
adición la temperatura de la mezcla de reacción sube a
45°C, aproximadamente. Después de una hora se concentra
la mezcla y el residuo oleoso es diluye con una pequeña
cantidad de agua y se lleva a pH 11 con solución acuosa
de hidróxido sódico. La mezcla alcalina se extrae enton-
ces con benceno y el extracto bencénico se evapora a se-
quedad, obteniéndose $\alpha - \{ \text{p} - \text{[3-(dimetilamino)pro-}$
10 $\text{poxi] fenil} \} - \alpha' - \text{nitro-4-metoxiestilbeno}$, como un
aceite amarillo, que es una mezcla de isómeros. Por cris-
talización fraccionada en etanol acuoso se obtienen, en
las mismas cantidades aproximadamente, un isómero de alto
punto de fusión, 103-106°C y un isómero de bajo punto de
15 fusión, 92-95°C.

Se añade una solución de 8,3 g. del producto
oleoso amarillo, obtenido anteriormente, en 15 ml. de 2-
butanona, a una solución caliente de 3,8 g. de ácido cí-
trico monohidratado en 25 ml. de 2-butanona, y por en-
friamiento a temperatura ambiente, se obtiene un precipi-
tado de monocitrato de $\alpha - \{ \text{p} - \text{[3-(dimetilamino)pro-}$
20 $\text{poxi] fenil} \} - \alpha' - \text{nitro-4-metoxiestilbeno}$, como una
mezcla de isómeros, de punto de fusión 78-80°C. De for-
ma semejante, se obtienen los monocitratos de los isómeros
de alto punto de fusión y de bajo punto de fusión, que
25 tienen puntos de fusión de 90-92°C y de 161-163°C, res-
pectivamente.

El acetato de $\alpha - \{ \text{p} - \text{[3-(dimetilamino)pro-}$
30 $\text{poxi] fenil} \} - \alpha' - \text{nitro-4-metoxiestilbeno}$ se obtiene
disolviendo 3 g. de la base libre en 25 ml. de ácido acéti



91 OCT

co y evaporando la solución a sequedad a presión reducida, El sulfato se obtiene disolviendo 4,32 g. de la base libre en 100 ml. de ácido sulfúrico 0,1 N y congelando y liofilizando entonces la solución.

5 El yodometilato se obtiene tratando una solución enfriada de 5 g. de la base libre en 50 ml. de acetonitrilo, con 7,5 ml. de yoduro de metilo, dejando estar la mezcla toda la noche, vertiéndola entonces en 500 ml. de éter y recogiendo el producto insoluble.

10 El producto de partida utilizado en el procedimiento anterior, se obtiene como sigue: Se calienta durante dos horas a 80-95°C. una mezcla constituida por 44 g. de ácido anísico, 64 g. de éter 3-bromopropil fenílico y 400 g. de ácido polifosfórico, y se vierte después en 1500 ml. de agua fría. La mezcla acuosa se extrae con cloroformo y el extracto clorofórmico se lava bien con solución acuosa diluida de hidróxido sódico, se seca y se evapora a sequedad, obteniéndose 4-(3-bromopropoxi)-4'-metoxi benzofenona; punto de fusión 65-68°C., después de 15 cristalización en acetato de etilo-éter de petróleo. Una mezcla de 34 g. de este producto intermedio y 250 ml. de alcohol isopropílico saturada con dimetilamina anhidra, se 20 agita y calienta a reflujo durante seis horas mientras se burbujea dimetilamina anhidra a través de la mezcla. Se concentra, entonces, la mezcla de reacción a pequeño volúmen, 25 se diluye con agua, se trata con solución acuosa de hidróxido sódico y se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se seca y evapora, obteniéndose 4- \int 3-(dimetilamino)propoxi-7-4'-metoxibenzofenona; punto de fusión 59-62°C, después de cristalización en acetato de etilo-éter de pe-

30



tróleo. Una solución de 15 g. de este segundo producto intermedio en 40 ml. de tetrahidrofurano se añade cuidadosamente a una solución etérea, agitada, de cloruro de bencil magnesio (preparada a partir de 2,4 g. de magnesio, 13 g. de cloruro de bencilo y 10 ml. de éter). La mezcla se calienta a reflujo durante dos horas y se trata después, cuidadosamente, con un exceso de solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se separa la fase orgánica, se seca y se evapora, obteniéndose el producto de partida deseado, 1- { p - [3-(dimetilamino)propoxi] fenil } -1-(p-metoxifenil)-2-fenil etanol; punto de fusión, 95-96°C, después de cristalización en éter-éter de petróleo.

Ejemplo 2.-

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 anterior, sustituyendo el 1- { p - [3-(dimetilamino)propoxi] fenil } -1-(p-metoxifenil)-2-feniletanol por una cantidad equivalente de 1- { p - [4-(dimetilamino)butoxi] fenil } -1-(p-metoxifenil)-2-feniletanol, se obtiene ∞ - { p - [4-(dimetilamino)butoxi] fenil } - ∞ '1-nitro-4-metoxiestilbeno, aislado como un aceite que se convierte, como en el Ejemplo 1 anterior, en el monocitrato; punto de fusión 90-93°C.

El producto de partida 1- { p - [4-(dimetilamino)butoxi] fenil } -1-(p-metoxifenil)-2-feniletanol, se obtiene mediante la reacción del éter 4-bromobutil fenílico con ácido anísico que dá 4-'4-bromobutoxi)-4'-metoxibenzofenona, haciendo reaccionar después este primer intermedio con dimetilamina obteniéndose 4- [4-(dimetilamino)butoxi] -4'-metoxibenzofenona, y, finalmente, haciendo reaccionar este segundo producto intermedio con cloruro de bencil magnesio e hidrolizando la mezcla



etanol se obtienen, en las mismas cantidades aproximada-
mente, un isómero de punto de fusión más alto, 103-106°C,
y otro isómero de punto de fusión más bajo, 92-96°C. El
clorhidrato se obtiene tratando una solución etérea de la
5 base libre oleosa con cloruro de hidrogeno anhidro; pun-
to de fusión 140-145°C después de cristalización en mez-
clas de etanol-éter, tratadas con cloruro de hidrógeno.
Se obtiene una sal con el ácido pamoico, ácido 4,4'-me-
tilenbis-(3-hidroxi-2-naftoico) mezclando soluciones acuo-
10 sas del clorhidrato y de pamoato sódico, recogiendo el
producto insoluble sobre un filtro.

El producto de partida empleado en el
procedimiento anterior se obtiene como sigue: Se calienta
a reflujo, durante dos horas, una solución de 12 g. de
15 1- { p - \int 3-(dimetilamino)propoxi7 fenil }-1-(p-metoxi-
fenil)-2-feniletanol en 100 ml. de etanol absoluto que ha
sido saturado con cloruro de hidrógeno seco, y después se
evapora a sequedad. El sólido que se obtiene, clorhidrato
de α - { p - \int 3-(dimetilamino)propoxi7 fenil } -4-me-
20 toxiestilbeno, punto de fusión 183-185°C, se disuelve en
agua y la solución acuosa se neutraliza con solución acuo-
sa de hidróxido sódico al 20%. La solución acuosa neutra
se extrae, entonces, con éter y el extracto etéreo se
seca y evapora, obteniéndose el producto de partida de-
23 seado, adecuado para su empleo sin purificación posterior.

Ejemplo 4.-

Se agita y calienta a reflujo, durante
24 horas, una mezcla constituida por 21 g. de 1- { p - \int 3-(di-
30 metilamino)propoxi7 fenil } -1-(p-metoxifenil)-2-nitro-2-fe-
niletano, 10 ml. de nitrobenzeno, 3 g. de catalizador de
18-10-68



5 paladio al 20% sobre carbón, y 100 ml. de xileno. Se añaden entonces otros 3 g. de catalizador nuevo y la mezcla se calienta a reflujo durante 10 horas más. Se filtra entonces la mezcla y el filtrado se evapora a presión reducida, obteniéndose α -{ p- \angle 3-(dimetilamino)propoxi \angle fenil } - α '-nitro-4-metoxiestilbeno, aislado como una mezcla oleosa de isómeros. El citrato, preparado partiendo de este aceite mediante reacción con ácido cítrico monohidratado en 2-butanona, reblandece a 85°C y está
10 completamente fundido a 135°C.

El producto de partida utilizado en el Ejemplo, se prepara como sigue: Se añade lentamente una solución de 22 g. de 4-metoxi- α '-nitroestilbeno en 100 ml. de tetrahidrofurano, a una solución de bromuro de p-
15 \angle 3-(dimetilamino)propoxi \angle fenil magnesio preparado a partir de 26 g. de p- \angle 3-(dimetilamino)propoxi \angle bromobenceno y 2,5 g. de magnesio en 90 ml. de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla resultante se agita y calienta a reflujo durante 30 minutos y después se vierte, cuidadosamente, en
20 200 ml. de solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla acuosa se extrae con éter y el extracto etéreo se lava con agua y se extrae con 200 ml. de ácido clorhídrico 1 N. El extracto acuoso, ácido, se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido sódico al 50% y la mezcla alcalina resultante se extrae con éter. Después de secar sobre sulfato
25 magnésico anhidro, el extracto etéreo se evapora, dando el deseado producto de partida 1-{ p- \angle 3-(dimetilamino)propoxi \angle fenil } -1-(p-metoxifenil)-2-nitro-2-feniletano, adecuado para su utilización sin más purificación.

18-10-68



Ejemplo 5.-

Una mezcla constituida por 5 g. de 1-
{p-[-3-(dimetilamino)propoxi]fenil} -1-(p-metoxifenil)-
5 2-nitro-2-feniletano, 5 g. de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-
benzoquinona y 200 ml. de dioxano se trata, a temperatura
ambiente, con cloruro de hidrógeno seco durante 30 minutos
y se mantiene a temperatura ambiente toda la noche. Des-
pués de diluir con 500 ml. de dicloruro de metileno, la
10 mezcla se vierte, con agitación, en un exceso de solución
acuosa de hidróxido sódico al 5%. Se espera la fase orgá-
nica, se seca, y se evapora, obteniéndose un residuo oleo-
so de α -{p-[-3-(dimetilamino)propoxi]fenil}- α '-ni-
tro-4-metoxiestilbeno. Este producto oleoso se disuelve en
15 éter y la solución etérea se trata con cloruro de hidróge-
no anhidro, precipitando el clorhidrato de α -{p-[-3-
(dimetilamino)propoxi]fenil}- α '-nitro-4-metoxiestilbe-
no, monohidratado; punto de fusión 140-145°C, después de
cristalización en mezclas etanol-éter, tratadas con cloru-
20 ro de hidrógeno.

Ejemplo 6.-

1,0 g. de una dispersión al 50% de hi-
druro de sodio en aceite mineral, se añade en porciones,
25 con agitación, a una solución de 7 g. de α -(p-hi-
droxifenil)- α '-nitro-4-metoxiestilbeno en 75 ml. de N,N-
dimetilformamida. Después de 10 minutos se añade una solu-
ción de 10 g. de N,N-dimetil-3-bromopropilamina en 200 ml.
de éter, y la mezcla resultante se calienta lentamente a
30 90°C y se mantiene a esta temperatura durante dos horas

18-10-68



con agitación continua. Se enfría entonces, se diluye con 300 ml. de benceno, se lava sucesivamente con agua, solución acuosa diluida de hidróxido sódico y solución acuosa de cloruro sódico, se seca, y evapora obteniéndose un residuo de α -{p- [3-(dimetilamino)-propoxi] fenil} - α '-nitro-4-metoxiestilbeno. El monocitrato, punto de fusión 78-80°C, se prepara haciendo reaccionar la base libre, oleosa, con ácido cítrico monohidratado en 2-butanona.

En el proceso anterior, sustituyendo la N,N-dimetil-3-bromopropilamina por 10,8 g. de N,N-dimetil-4-bromobutilamina, se obtiene α -{p- [4-(dimetilamino) butoxi] fenil} - α '-nitro-4-metoxiestilbeno, aislado como un aceite que se convierte, como anteriormente, en monocitrato, punto de fusión 90-93°C.

El α -(p-hidroxifenil)- α '-nitro-4-metoxiestilbeno, utilizado como producto de partida en el procedimiento anterior, se prepara como sigue: A una solución de cloruro de bencil magnesio (preparada partiendo de 14 g. de magnesio, 76 g. de cloruro de bencilo y 300 ml. de éter) calentada a reflujo, se añade, gradualmente, una solución de 46 g. de 4-hidroxi-4'-metoxibenzofenona en 300 ml. de tetrahidrofurano, y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de enfriamiento se trata cuidadosamente con un exceso de solución acuosa saturada de cloruro amónico y se separa la fase orgánica, se seca y evapora, obteniéndose un residuo oleoso de 1-(p-hidroxifenil)-1-(p-metoxifenil)-2-feniletanol, que se purifica por cristalización en acetato de etilo-éter de petróleo; punto de fusión 124-126°C.



Este producto intermedio (38,6 g.) se añade a 250 ml. de anhídrido acético y la mezcla resultante se calienta a reflujo toda la noche y se evapora a presión reducida, obteniéndose un residuo oleoso de α -(p-acetoxifenil)-4-metoxiestilbeno, adecuado para su utilización en la etapa siguiente sin purificación adicional. A una solución de 41,3 g. de α -(p-acetoxifenil)-4-metoxiestilbeno, en 180 ml. de ácido acético, se añaden, gota a gota, a temperatura ambiente, 8,5 g. de ácido nítrico del 90%. La mezcla de reacción se agita a 10°C durante 90 minutos y el α -(p-acetoxifenil)- α' -nitro-4-metoxiestilbeno sólido, que precipita, se aísla por filtración; punto de fusión 140-160°C. Este intermedio (12 g.) se disuelve en 200 ml. de metanol, se añaden 60 ml. de hidróxido sódico 1 N y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante una hora y entonces se evapora a presión reducida. El residuo se trata con exceso de ácido clorhídrico al 5% y la mezcla ácida se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a sequedad, obteniéndose el producto de partida deseado, α -(p-hidroxifenil)- α' -nitro-4-metoxiestilbeno; punto de fusión 190-195°C.

Ejemplo 7.-

Se pasa dimetilamina anhidra por una solución agitada de 9 g. de α -[p-(3-bromopropoxi)fenil]- α' -nitro-4-metoxiestilbeno en 250 ml. de alcohol isopropílico, durante un período de tres horas. La mezcla resultante se calienta a reflujo toda la noche y se evapora entonces, dando un residuo oleoso que se disuelve en 100 ml.



de acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca, y se evapora, obteniéndose α -{p-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}- α' -nitro-4-metoxiestilbeno, como un aceite que se convierte en el monocitrato mediante reacción con ácido cítrico monohidratado en 2-butanona; punto de fusión 78-80°C.

El producto de partida se obtiene como sigue. Una mezcla de 44 g. de ácido anísico, 64 g. de éter 3-bromopropil fenílico y 400 g. de ácido polifosfórico, se calienta a 80-95°C. durante dos horas y se vierte, después, en 1,5 litros de agua fría. La mezcla acuosa se extrae con cloroformo y los extractos clorofórmicos se lavan con solución acuosa diluida de hidróxido sódico, se secan y evaporan, dando 4-(3-bromopropoxi)-4'-metoxibenzofenona; punto de fusión 65-68°C, después de cristalización en acetato de etilo-éter de petróleo. Una solución de 25 g. de este producto en 70 ml. de tetrahidrofurano se añade, cuidadosamente, a una solución etérea agitada de cloruro de bencil magnesio (preparada a partir de 2,4 g. de magnesio, 13 g. de cloruro de bencilo, y 10 ml. de éter). La mezcla se calienta a reflujo durante dos horas y después se trata cuidadosamente con un exceso de solución acuosa saturada de cloruro amónico. La fase orgánica se separa, se seca y se evapora, dando 1-[p-(3-bromopropoxi)fenil]-1-(p-metoxifenil)-2-feniletanol; punto de fusión, 83-85°C, después de cristalizar en acetato de etilo-éter de petróleo. Este segundo producto intermedio (22 g.) se añade a 200 ml. de anhídrido acético y la mezcla resultante se calienta a reflujo toda la noche y después se evapo



ra a presión reducida. El residuo se trata con agua y la
mezcla acuosa se extrae con cloroformo. Después de secar,
el extracto clorofórmico se evapora, obteniéndose un re-
siduo oleoso de α - [p-(3-bromopropoxi)fenil] -4-me-
5 toxiestilbeno, adecuado para su empleo en la siguiente
etapa sin necesidad de purificación adicional. A una so-
lución de 20 g. de α - [p-(3-bromopropoxi)fenil] -4-me-
toxiestilbeno en 60 ml. de ácido acético se añaden, gota
a gota, a temperatura ambiente, 3,5 g. de ácido nítrico
10 del 90%. Después de una hora, la mezcla se enfría a 4°C y
se filtra, dando el producto de partida deseado , α - [p-
(3-bromopropoxi)fenil] - α' -nitro-4-metoxiestilbeno, que
se obtiene como mezcla de isómeros; punto de fusión 124-138°C.
Por cristalización fraccionada en acetona se obtienen dos
15 isómeros de puntos de fusión 134-136°C y 149-152°C, res-
pectivamente.

Ejemplo 8.-

Una solución de 7,5 g. de α - [p-(4-bro-
20 mobutoxi)-fenil] - α' -nitro-4-metoxiestilbeno en 250 ml.
de alcohol isopropílico, se agita y calienta a reflujo
mientras se hace pasar una corriente de dimetilamina anhi-
dra por la misma, durante un período de tres horas. La
mezcla de reacción se calienta a reflujo durante toda la
25 noche y se concentra, después, resultando un residuo oleo-
so, que se disuelve en 200 ml. de cloroformo. La solución
clorofórmica se lava con 300 ml. de hidróxido sódico 1 N
y con agua, se seca y se evapora, dando α - { p- [4-(di-
30 metilamino) butoxi] fenil } - α' -nitro-4-metoxiestil-
beno, que se obtiene como un aceite y que se convierte,



mediante reacción con ácido cítrico monohidratado en 2-butanona; en monocitrato; punto de fusión 90-93°C.

5 El producto de partida, α -[p-(4-bromobutoxi)fenil]- α '-nitro-4-metoxiestilbeno, de punto de fusión 97-101°C, se prepara haciendo reaccionar el éter 4-bromobutil fenílico con ácido anísico, obteniéndose 4-(4-bromobutoxi)-4'-metoxibenzofenona, punto de fusión 87-89°C, haciendo reaccionar después este primer intermedio con cloruro de bencil magnesio, seguido de hidrólisis de la mezcla de reacción, dando 1-[p-(4-bromobutoxi)fenil]-1-(p-metoxifenil)-2-feniletanol, punto de fusión 74-78°C, y, finalmente, haciendo reaccionar este segundo intermedio con solución de ácido nítrico del 90% en ácido acético glacial, todo ello según procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 7 anterior.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el día 3 de Noviembre de 1.967, bajo el Nº 680.322 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

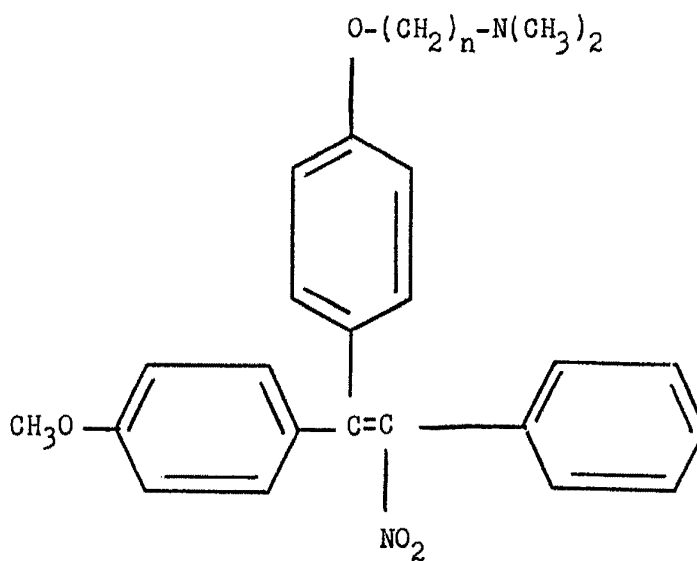
- N O T A -

25 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 siguientes:

30 1.- Un procedimiento para producir compuestos de α -[p-(dimetilaminoalcoxi)fenil]- α '-nitro-4-metoxiestilbeno, que tiene la fórmula



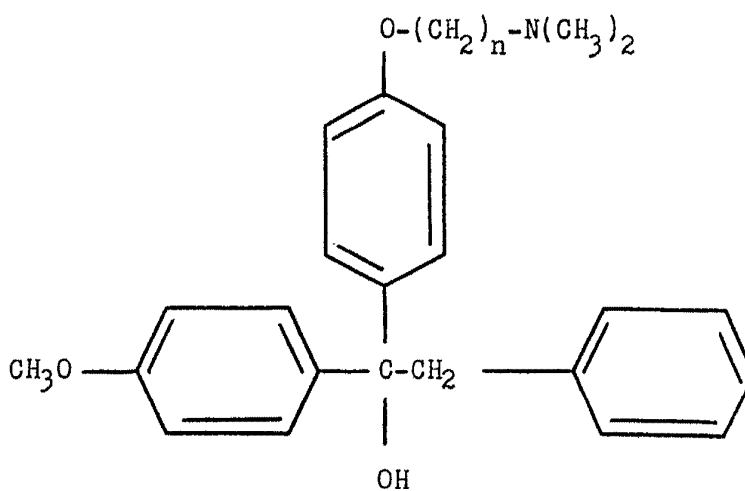
5



10

y sales de los mismos, que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de triariletanol, de fórmula

15



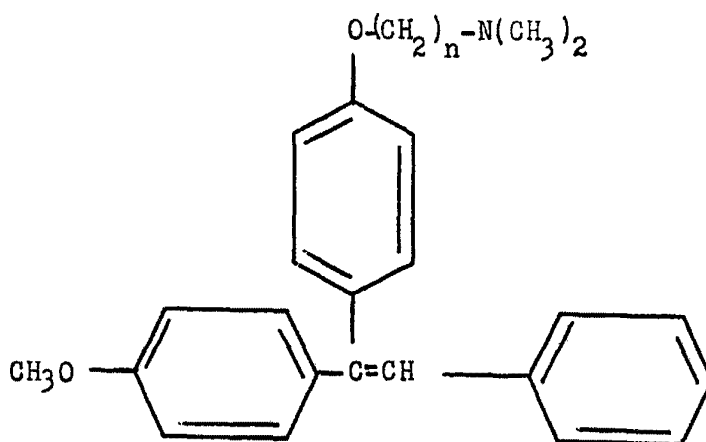
20

o un compuesto de triariletileno, de fórmula

18-10-68



5



10

con ácido nítrico y, si se desea, se aísla el producto después de su conversión en base libre o en una sal del mismo; en la fórmula n es 3 ó 4.

15

2.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el ácido nítrico es ácido nítrico fumante.

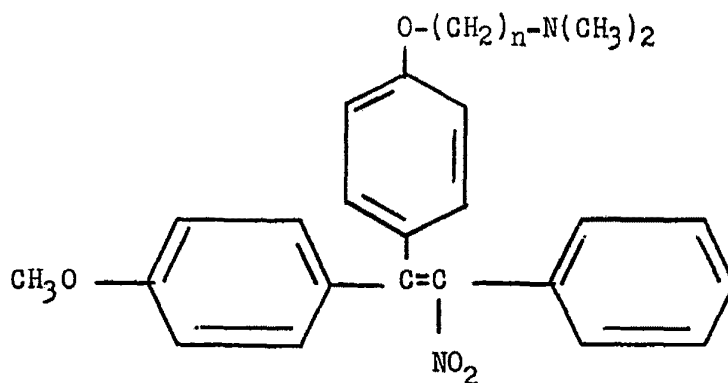
20

3.- Un procedimiento, según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que n representa 3, y el producto se aísla, después de basificación y tratamiento subsiguiente con ácido cítrico, al estado de monocitrato.

25

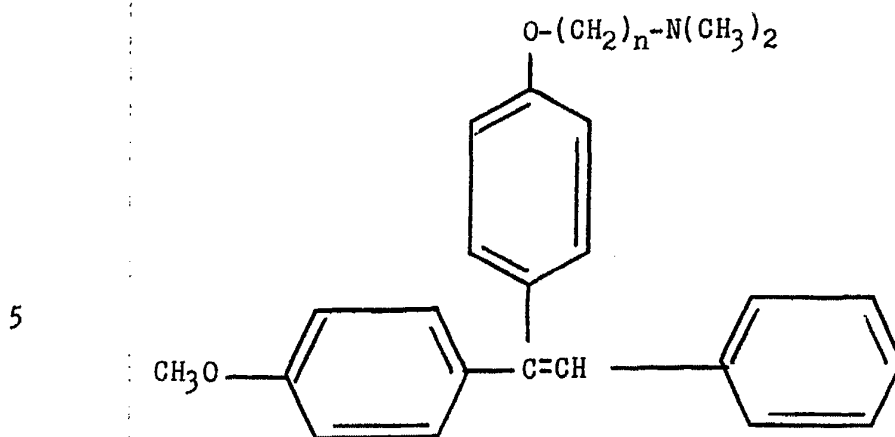
4.- Un procedimiento para producir compuestos de α -[p-(dimetilaminoalcoxi)fenil]- α' -nitro-4-metoxiestilbeno, que tiene la fórmula

30

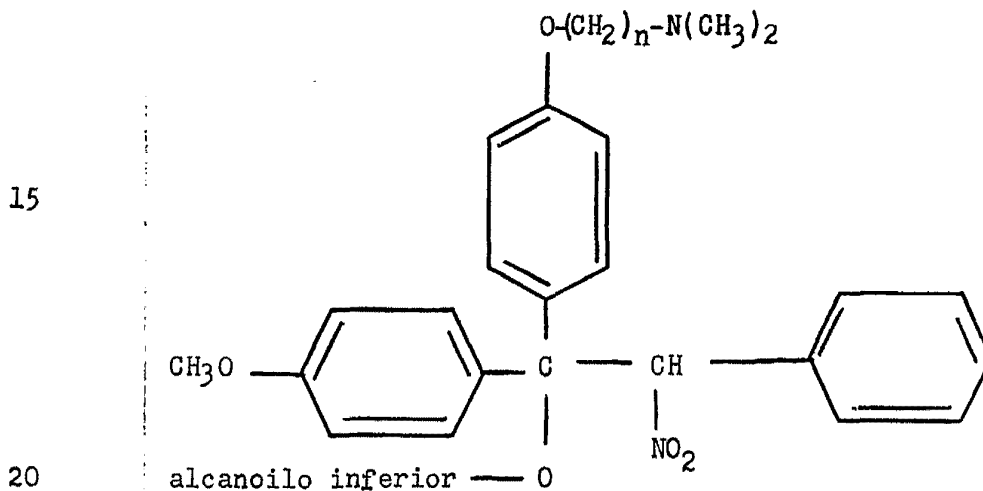




y sales de los mismos, que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un nitrato de alcanilo inferior, para producir un compuesto que, en forma de base libre, tiene la fórmula



después de lo cual, el compuesto así producido se calienta con un ácido fuerte y, si se desea, se aísla el producto después de su conversión en base libre o en una sal del mismo; en la fórmula n es 3 ó 4.

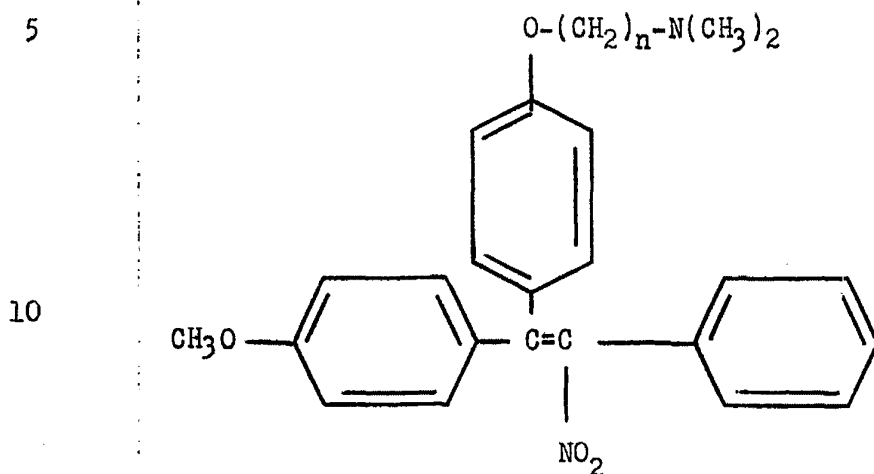
5.- Un procedimiento, según la reivindicación 4, en el que el nitrato de alcanilo es nitrato de acetilo.

6.- Un procedimiento, según la reivindicación 4 ó la reivindicación 5, en el que n es 3.



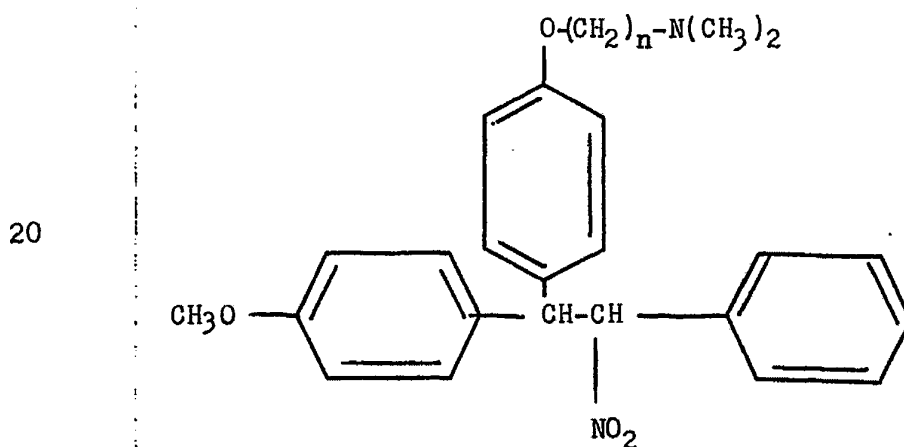
7.- Un procedimiento para producir compuestos de α -[p-(dimetilaminoalcoxi)fenil] - α' -nitro-4-metoxiestilbeno, que tienen la fórmula

5



y sales de los mismos, que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula

15



25

con un agente deshidrogenante y, si se desea, se aisla el producto como base libre o, después del tratamiento con un ácido, como una sal de adición de ácido; en la fórmula n es 3 ó 4.

30

8.- Un procedimiento, según la reivindicación 7, en el que el agente deshidrogenante es un

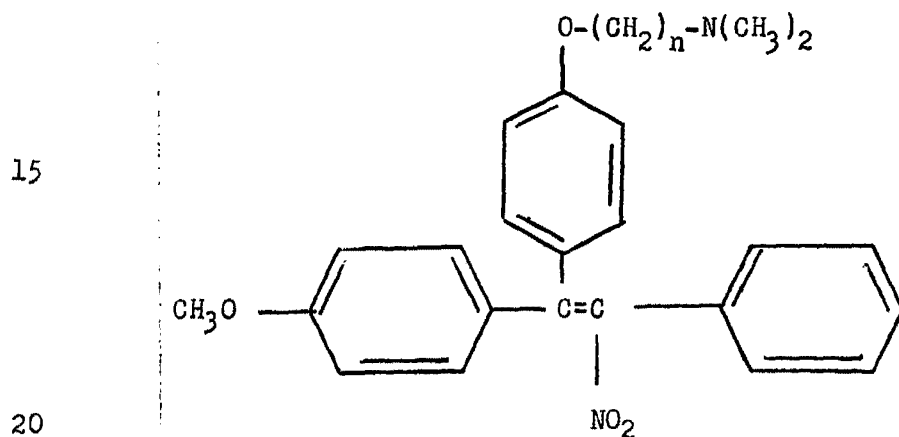


catalizador de paladio unido a un nitro compuesto orgánico.

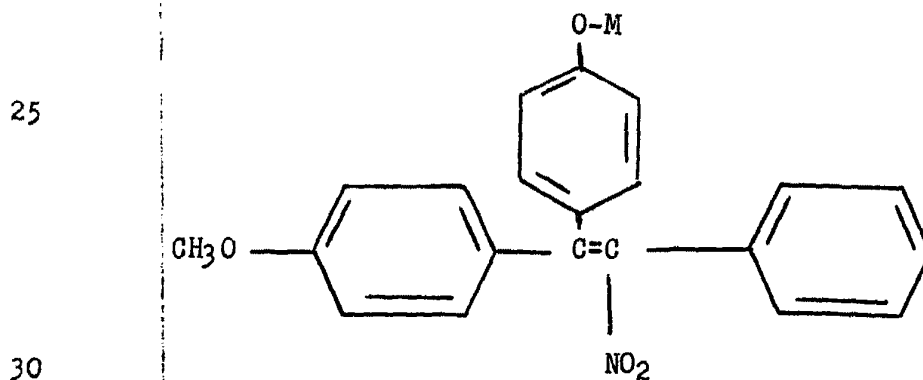
9.- Un procedimiento, según la reivindicación 7, en el que el agente deshidrogenante es una benzoquinona.

5 10.- Un procedimiento, según la reivindicación 7 ó la reivindicación 8, en el que n es 3 y el producto se aísla, después de tratamiento con ácido cítrico, al estado de monocitrato.

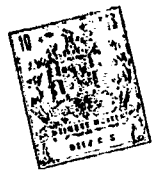
10 11.- Un procedimiento para producir compuesto de α -[p-(dimetilaminoalcoxi)fenil]- α' -nitro-4-metoxiestilbeno, que tiene la fórmula



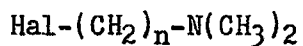
y sales de los mismos, que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



18-10-68



con un compuesto de amina, de fórmula

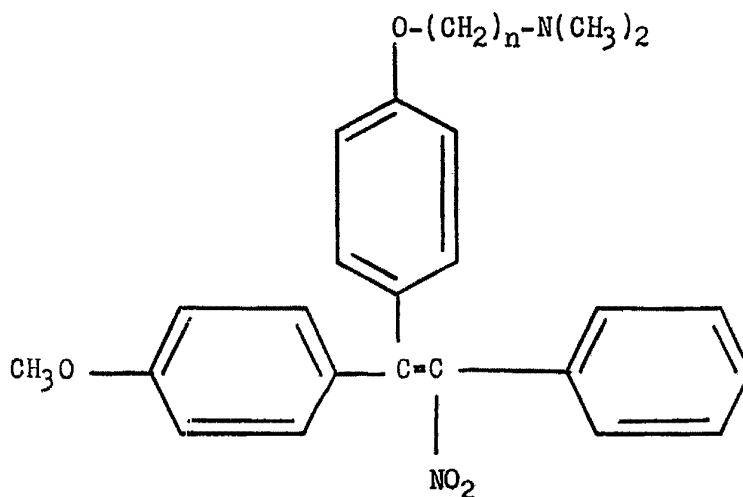


y, si se desea, el producto se aísla como base libre o, después de tratamiento con un ácido, como una sal de adición de ácido; en las fórmulas n es 3 ó 4, Hal representa halógeno y M representa un catión que forma sales.

12.- Un procedimiento, según la reivindicación 11, en el que M representa un metal alcalino.

13.- Un procedimiento, según la reivindicación 11 ó la reivindicación 12, en el que n es 3, y el producto se aísla, después de tratamiento con ácido cítrico, al estado de monocitrato.

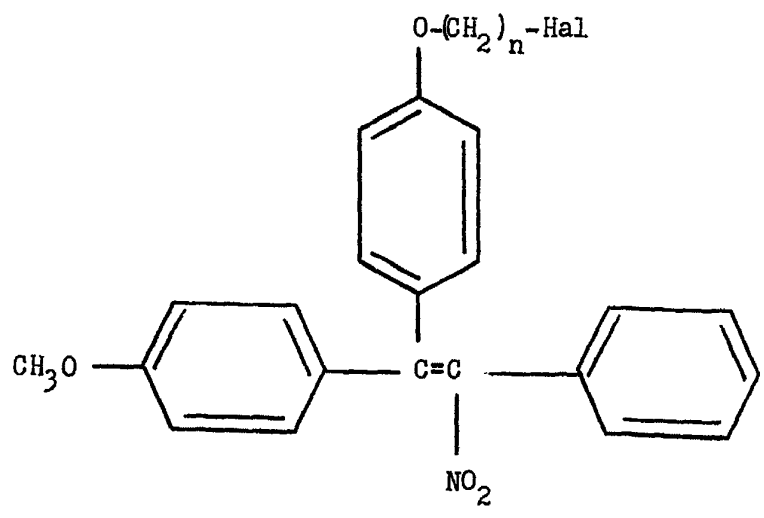
14.- Un procedimiento para producir compuestos de α -[p-(dimetilaminoalcoxi)fenil] - α ' -nitro-4-metoxiestilbeno, que tienen la fórmula



y sales de los mismos, que se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



5



10

con dimetilamina y, si se desea, el producto se aísla como base libre o, después de tratamiento con un ácido, como una sal de adición de ácido; en la fórmula n es 3 ó 4 y Hal representa halógeno.

15

15.- Un procedimiento, según la reivindicación 14, en el que n es 3 y el producto se aísla, después de tratamiento con ácido cítrico, al estado de monocitrato.

20

16.- Un procedimiento para producir compuestos de alfa p-(dimetilaminoalcoxi)fenil-alfa'-nitro-4-metoxiestilbeno.

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

25

Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
P.A.

fb.