

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>



Nº. 372.320

372320

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

Residencia : WILMINGTON, Delaware 19898, USA

Enunciado : "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
 α, β -BIS (TRIFLUORMETIL) ESTILBENOS"

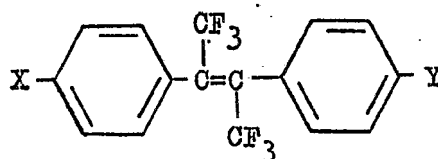
Prioridad : de la solicitud de patente estadounidense
Nº. 766.631 del 10 de octubre de 1.968

"
"



1 Este invento se refiere a α,β -bis(trifluormetil)-
estilbeno y a los productos de sustitución del mismo en
los que la posición para de por lo menos uno de los an-
illos bencenoídes contiene un grupo oxi. Este invento se
5 refiere además al uso de dichos compuestos como agentes
contra la fertilidad y composiciones farmacéuticas que
contienen dichos compuestos como ingrediente activo.

Más especialmente, los nuevos compuestos de este
invento son α,β -bis(trifluormetil)estilbenos [denominados
10 también trans-2,3-difenilhexafluor-2-butenos], que respon-
den a la fórmula



15

(I)

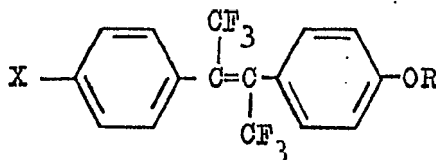
donde X e Y, que pueden ser iguales o diferentes, represen-
tan H u OR, siendo R hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo,
dialquilaminoalquilo (comprendidos morfolinoalquilo, piperi-
dinoalquilo y pirrolidinoalquilo) o una función acilo de
20 un ácido carboxílico, conteniendo dicha función acilo como
sustituyentes un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, ci-
cloalquilo, cicloalquenilo, hidroxialquilo, dialquilamino-
alquilo o arilo, no pasando el contenido total en carbono
25 de cada sustituyente R de 12 átomos de carbono. Los compues



1. 1917

1 los preferidos de este invento son aquéllos que contienen
 oxígeno unido a la posición para de por lo menos uno de
 los anillos bencénicos del núcleo de α,β -bis(trifluor-
 metil)estilbeno; es decir, los compuestos de fórmula

5



10 donde X y R son los definidos anteriormente. Especialmen-
 te preferidos son los compuestos en los que X e Y son
 hidroxilo, alcoxilo de un grupo alquilo inferior (1-3 áto-
 mos de carbono) y aciloxi de un ácido carboxílico de 1 a
 3 átomos de carbono.

15 Los estilbenos de este invento en los que X e Y
 son iguales y representan hidrógeno u O-alquilo pueden ser
 preparados por reacción de un equivalente de perfluorbute-
 no-2 con dos equivalentes de fenil-litio o un p-alcoxife-
 nil-litio. Los estilbenos en los que X e Y son diferentes
 y representan hidrógeno u O-alquilo pueden ser preparados
20 por reacción de un equivalente de perfluorbuteno-2 con un
 equivalente de fenil-litio y un equivalente de p-alcoxife-
 nil-litio, consecutivamente o con un equivalente de cada
 uno de dos p-alcoxifenil-litios diferentes, consecutiva-
 mente. Estas reacciones se llevan a cabo en presencia de
25 un disolvente inerte como éter dietílico o un hidrocarbu-



1963

1 ro, por ejemplo hexano, benceno, etc. Ni la presión ni
la temperatura son críticas. La temperatura óptima está
comprendida entre -80° y $+40^{\circ}\text{C}$ y la presión óptima está
comprendida entre 0,5 y 3 atmósferas, siendo la más con-
5 veniente de emplear la presión atmosférica: Los produc-
tos de la reacción pueden ser aislados y purificados me-
diante técnicas convencionales, como destilación, recris-
talización y cromatografía.

Los estilbenos en los que uno o los dos grupos X e
10 Y son OH pueden ser preparados calentando los alcoxiestil-
benos correspondientes con ácido yodhídrico concentrado.
Los estilbenos en los que X y/o Y son aciloxi pueden ser
preparados calentando los hidroxiestilbenos correspondien-
tes con anhídridos de acilo o haluros de acilo.

15 Otro posible camino para la preparación de los al-
coxiestilbenos es la alquilación de los hidroxiestilbenos
con agentes de alquilación como sulfatos de alquilo o ha-
luros de alquilo, en presencia de un aceptor de ácido co-
mo carbonato sódico.

20 REALIZACIONES DE LA INVENCION

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran
con detalle la preparación de varios compuestos del presen-
te invento. Salvo indicación en contrario, las temperatu-
ras y presiones se dan en grados centígrados y milímetros
25 de mercurio.



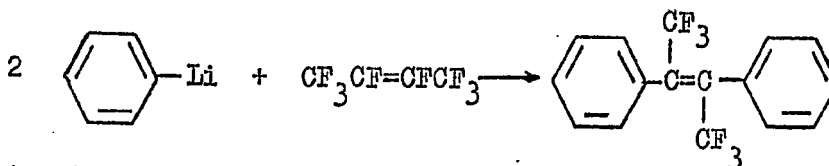
1963

1

EJEMPLO 1

 α, β -Bis(trifluorometil)estilbena

5



10

15

20

Se destilan lentamente 40 g (0,2 moles) de perfluorbuteno-2 sobre 200 ml de una solución que contiene 0,38 moles de fenil-litio disueltos en una mezcla de éter/benceno 75:25 enfriada en un baño de hielo. La velocidad de adición se ajusta de forma que la temperatura permanezca entre 25 y 40°. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se vierte en un litro de solución acuosa al 5 % de ácido clorhídrico. Se separa la capa orgánica, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación de los disolventes a presión reducida se obtiene un semisólido que se suspende en pentano. El sólido no disuelto se recoge sobre un filtro y después se recristaliza en pentano dando 14,1 g de α, β -bis(trifluorometil)estilbena en forma de cristales incoloros; p.f. 179-181°; UV (etanol) λ_{max} 241 m μ ($\epsilon=6.320$); F^{19} RMN (CCl_3F) δ 58,5 ppm en CCl_3F (singlete).

25

Análisis para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_6$:

Calculado: C, 60,76; H, 3,19; F, 36,05

Encontrado: C, 61,19; H, 3,21; F, 35,98.



1964

1 El filtrado de pentano se destila dando 5,0 g de
una fracción semisólida, p.e. 70-80° (0,25 mm), que con-
tiene el estilbena y el compuesto de isoestilbena isomé-
rico (cis). Se aislan fracciones puras de ambos componen-
5 tes por cromatografía preparativa de gases sobre una co-
luna de fluorsilicona. Se obtienen 2 g de α, β -bis(tri-
fluormetil)isoestilbena en forma de sólido incoloro:
p.f. 60-62°; UV (etanol) λ_{\max} 250 m μ ($\epsilon=4.230$); F^{19}
RMN (CCl_3F) δ 58,05 ppm (singlete).

10

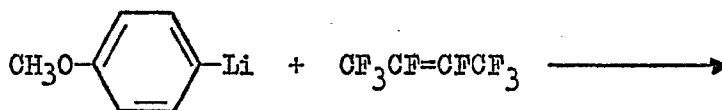
Análisis para $C_{16}H_{10}F_6$:

Calculado: C, 60,76; H, 3,21; F, 36,05

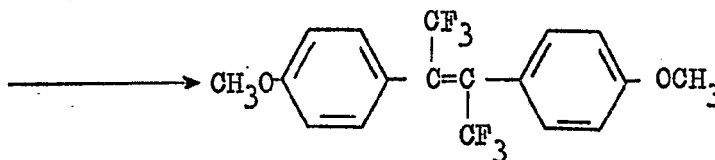
Encontrado: C, 60,92; H, 3,28; F, 36,58.

EJEMPLO 2p, p'-Dimetoxi- α, β -bis(trifluormetil)estilbena

15



20



25

372320



1963

1 Se destilan lentamente 20 g (0,1 moles) de per-
fluorbuteno-2 sobre una solución etérea de 0,25 moles de
p-metoxifenil-litio (preparado a partir de 3,5 g de li-
tuo y 47,0 g de p-bromoanisol en 300 ml de éter), enfria
5 da entre -10° y 0° . Una vez completada la adición, se
agregan 200 ml de solución acuosa al 5 % de ácido clor-
hídrico y se separa la capa orgánica, se lava con agua y
se seca sobre sulfato magnésico. El éter se separa por
evaporación a presión reducida y el residuo sólido se
10 recristaliza fraccionadamente en etanol dando dos produc-
tos. Como producto menos soluble se obtiene p,p'-dimeto-
xi- α,β -bis(trifluormetil)estilbena (8,0 g): agujas inco-
loras; p.f. $177-178^{\circ}$; UV (etanol) λ_{\max} 273 m μ ($\epsilon=8.200$)
y 223 m μ ($\epsilon=24.000$); F^{19} RMN (acetona) δ 57,9 ppm (sin-
15 glete).

Análisis para $C_{18}H_{14}F_6O_2$:

Calculado: C, 57,45; H, 3,75; F, 30,30

Encontrado: C, 57,56; H, 3,89; F, 30,25.

20 Como producto más soluble se obtiene p,p'-dimetoxi-
 α,β -bis(trifluormetil)isoestilbena (el isómero cis)
(1,5 g): p.f. $99-101^{\circ}$; F^{19} RMN (CCl_3F) δ 58,4 ppm (sin-
glete).

Análisis para $C_{18}H_{14}F_6O_2$:

Calculado: C, 57,45; H, 3,75; F, 30,30

25 Encontrado: C, 57,47; H, 3,91; F, 30,51.

372320



OCT. 1968

1

EJEMPLO 3

p,p'-Dietoxi- α,β -bis(trifluormetil)estilbena

5

Este compuesto se prepara en la misma forma que en el Ejemplo 2, a excepción de que en lugar de p-bromoanisol se utiliza p-bromofenetol. El estilbena se obtiene en forma de cristales incoloros en pentano: p.f. 173-175°, UV (etanol) λ_{\max} 275 m μ ($\epsilon=8300$), 224 m μ ($\epsilon=25.700$); F^{19} RMN (CCl_3F) δ 58,0 ppm (singlete).

10

Análisis para $C_{20}H_{18}F_6O$:

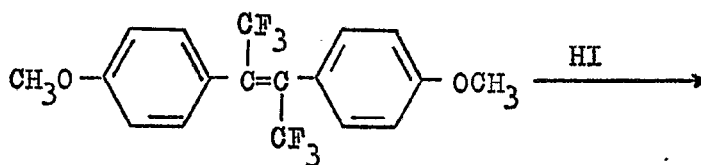
Calculado: C, 59,41; H, 4,49; F, 28,19

Encontrado: C, 59,77; H, 4,69; F, 28,24.

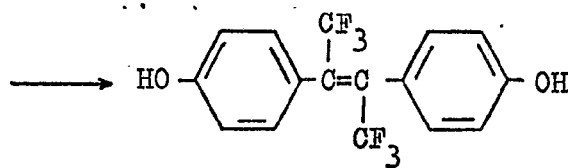
EJEMPLO 4

p,p'-Dihidroxi- α,β -bis(trifluormetil)estilbena

15



20



25

Se agita y se calienta a reflujo durante 40 horas una mezcla de 100 ml de solución acuosa al 58 % de ácido yodhídrico y 5,0 g de p,p'-dimetoxi- α,β -bis(trifluormetil)-



1963

1 estilbena. Después se enfría la mezcla de reacción y se
vierte sobre 200 ml de agua. El sólido suspendido se re-
coge en un filtro, se lava con agua y después se disuel-
ve en 300 ml de solución acuosa al 5 % de hidróxido só-
5 dico. Esta solución se filtra para separar el sólido que
no se ha disuelto y el filtrado se acidula con ácido clor-
hídrico al 10 %. El precipitado resultante se recoge en
un filtro, se lava con agua y se recristaliza en éter/to-
lueno dando 4,16 g de p,p'-dihidroxí- α,β -bis(trifluorme-
10 til)estilbena en forma de sólido incoloro: p.f. 265-267°;
IR (KBr) 2,97 μ (OH); UV (etanol) λ_{\max} 278 m μ ($\epsilon = 7900$),
223 m μ ($\epsilon = 22.300$); F¹⁹ RMN. (acetona) δ 58,1 ppm (singlete).

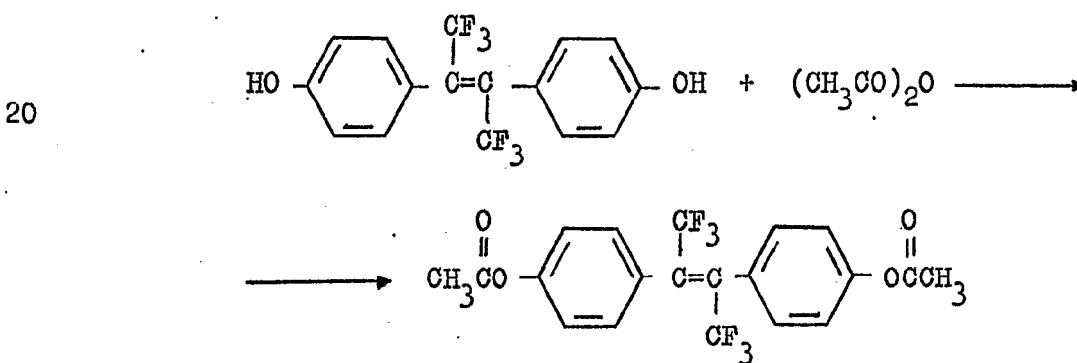
Análisis para C₁₆H₁₀F₆O₂:

Calculado: C, 55,18; H, 2,90; F, 32,74

15 Encontrado: C, 54,87; H, 3,08; F, 33,81

EJEMPLO 5

p,p'-Diacetoxi- α,β -bis(trifluormetil)estilbena



372320



1 Una solución de 1,74 g de p,p'-dihidroxi- α,β -bis
(trifluorometil)estilbeno en 25 ml de anhídrido acético
se calienta a reflujo durante una hora y después se
agregan 100 ml de agua para destruir el exceso de anhí-
5 drido. El sólido que precipita se recoge en un filtro,
se lava con agua y se recristaliza en benceno dando
1,51 g del diacetato en forma de cristales incoloros:
p.f. 210-212^o; IR (KBr) 5,69 μ (C=O); UV (etanol) λ_{\max}
245 m μ ($\epsilon = 7800$); F¹⁹ RMN (acetona) δ 57,7 (singlete).

10

Análisis para C₂₀H₁₄F₆O₄:

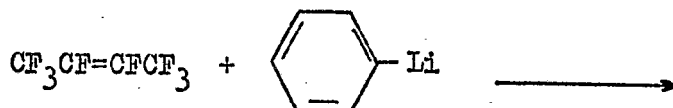
Calculado: C, 55,56; H, 3,26; F, 26,37

Encontrado: C, 55,61; H, 3,50; F, 27,78.

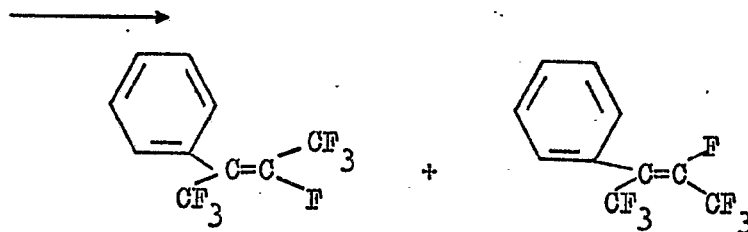
EJEMPLO 6

A. β -Fluor- α,β -bis(trifluorometil)estireno

15



20



25

1 Se añaden gota a gota, a lo largo de un periodo
de una hora, 100 ml de una solución que contiene 0,2 mo-
les de fenil-litio en benceno/éter 75:25 sobre una solu-
ción agitada de 100 ml (medidos a -78°) de perfluorbute-
5 no-2 en 400 ml de éter enfriado a 0° . Después se agregan
200 ml de solución acuosa al 10 % de ácido clorhídrico y
la capa orgánica se separa, se lava con agua y se seca
sobre sulfato magnésico. Por destilación se obtienen
21,1 g del estireno en forma de aceite incoloro, p.e. 60-
10 67° (40 mm). El análisis por cromatografía de gases (co-
lumna de fluorsilicona) indica que esta muestra contiene
dos isómeros en cantidades aproximadamente iguales.

Análisis para $C_{10}H_5F_7$:

Calculado: C, 46,53; H, 1,95; F, 51,52

15 Encontrado (mezcla de dos isómeros): C, 46,72;

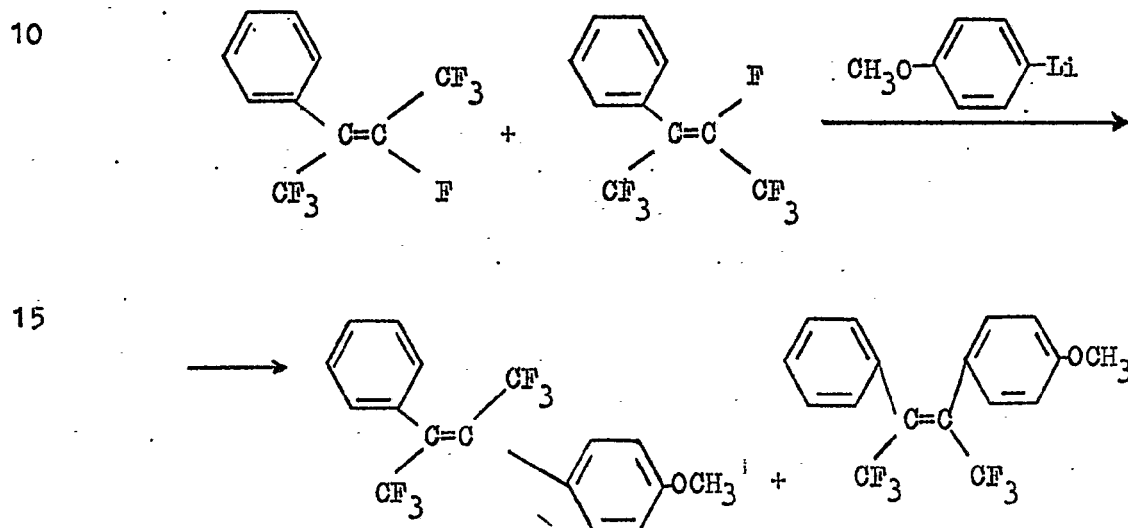
H, 1,99; F, 51,61

Se separan unas muestras de ambos isómeros por cro-
matografía preparativa de gases sobre una columna de fluor
silicona. El isómero trans CF_3 se obtiene en forma de
aceite incoloro: p.e. $60-61^{\circ}$ (40 mm); n_D^{25} 1,3990; IR (lí-
quido) $5,88\mu$ (C=CF); UV (etanol) λ_{max} 233 m μ ($\epsilon = 3300$);
20 F^{19} RMN (CCl_3F) δ 63,4 ppm (duplete, $J = 25$ Hz se divide
en cuartetos, $J = 2$ Hz, $\alpha-CF_3$), 66,6 ppm (duplete, $J = 7$
Hz se divide en cuartetos, $J = 2$ Hz, $\beta-CF_3$) y 115,6 ppm
25 (cuartete, $J = 25$ Hz en cuartetos, $J = 7$ Hz, $=CF$).



1968

- 1 El isómero CF_3 -cis se obtiene en forma de líquido
incoloro: p.e. $67-68^\circ$ (40 mm); n_D^{25} 1,4060; IR (líquido)
5,91 μ ($\text{C}=\text{CF}$); UV (etanol) λ_{max} 236 $m\mu$ ($\epsilon = 4000$); F^{19}
5 RMN (CCl_3F) δ 58,1 ppm (duplete, $J = 12$ Hz en cuartetos,
 $J = 12$ Hz, $\alpha\text{-CF}_3$), 66,9 ppm (cuartete, $J = 12$ Hz en doble
tes, $J = 8$ Hz, $\beta\text{-CF}_3$) y 112,3 ppm (multiplete, $=\text{CF}$).
B. p-Metoxi- α,β -bis(trifluorometil)estilbenc



- 25 Se mezclan 38 ml de una solución de 0,06 moles de
butil-litio en hexano con 100 ml de éter y la solución re
sultante se enfría a 0° . Se añaden gota a gota, a lo lar
go de un periodo de 15 minutos, 13 g (0,07 moles) de p-bro

372320



1969

1 moanisol y la mezcla de reacción se calienta después a
25° y se agita durante una hora. Entonces se agrega go-
ta a gota una solución de 12,9 g (0,05 moles) de β-flúor-
α,β-bis(trifluormetil)estireno (mezcla de isómeros) en
5 10 ml de éter, a lo largo de un periodo de 30 minutos,
con ligero enfriamiento para mantener la temperatura en-
tre 25° y 30°. A continuación se agregan 100 ml de solu-
ción acuosa de ácido clorhídrico y la capa orgánica se
separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnési-
co y se destila. Se obtienen 11,05 g de un líquido inco-
10 loro, p.e. 110-120° (0,15 mm), que solidifica parcialmen-
te al enfriar. El espectro RMN F¹⁹ en CCl₃F indica dos
estilbenos isoméricos en cantidades aproximadamente igua-
les: 58,3 ppm y 58,7 ppm (cuartetos, J = 1,8 Hz, CF₃,
15 CF₃-trans) y 59,2 (diagrama A₃B₃, CF₃, CF₃-cis). Median-
te dos recristalizaciones sucesivas en pentano de una
porción de 3 g que hierve a 110-113° (0,15 mm) (la frac-
ción más rica en isómero trans) se obtienen 1,7 g del isó-
mero puro, p-metoxi-α,β-bis(trifluormetil)estilbeno, en
20 forma de cristales incoloros: p.f. 94-96°; F¹⁹ RMN (CCl₃F)
δ 58,3 ppm (cuartete, J = 1,8 Hz) y δ 58,7 ppm (cuartete,
J = 1,8 Hz); UV (etanol) λ_{max} 265 mμ (ε = 4950) y 222 mμ
(ε = 15.300).

25

- 13 - 372320



1

Análisis para $C_{17}H_{12}F_6O$:

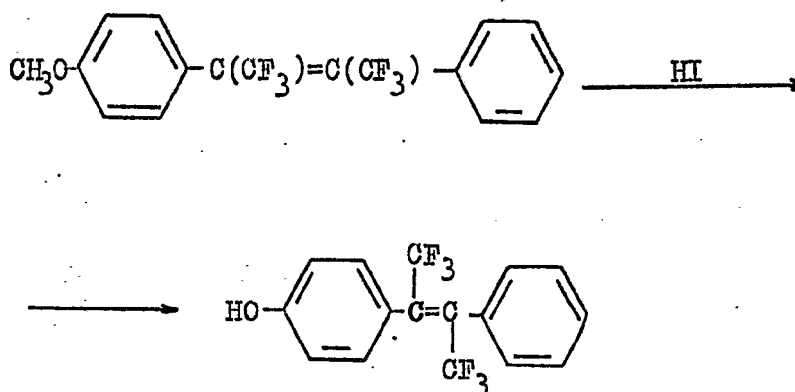
Calculado: C, 58,96; H, 3,50; F, 32,92

Encontrado: C, 58,91; H, 3,58; F, 33,23

EJEMPLO 7

5

p-Hidroxi- α,β -bis(trifluorometil)estilbeno



10

15

Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de 40 ml de solución acuosa al 58 % de ácido yodhídrico y 5,0 g de p-metoxi- α,β -bis(trifluorometil)estilbeno (mezcla de isómeros cis y trans) y después se enfría. La porción sólida de la mezcla de reacción se recoge en un filtro, se lava con agua y después se disuelve en 200 ml de solución caliente al 2 % de hidróxido sódico. La solución resultante se filtra para separar el material que no se ha disuelto y el filtrado se acidula con ácido clorhídrico al 10 %. El precipitado blanco que se forma se recoge en un filtro, se lava con agua y después se recristaliza en

25



OCT. 1962

1 benceno dando 2,1 g de p-hidroxi- α,β -bis(trifluormetil)-
estilbeno en forma de cristales incoloros: p.f. 190-
192^o; UV (etanol) λ_{\max} 270 m μ ($\epsilon = 4600$), 222 m μ
($\epsilon = 16.000$); IR (KBr) (OH); F¹⁹ RMN (acetona) δ 57,7 ppm
5 (cuartete, J = 1,8 Hz) y 58,1 ppm (cuartete, J = 1,8 Hz).

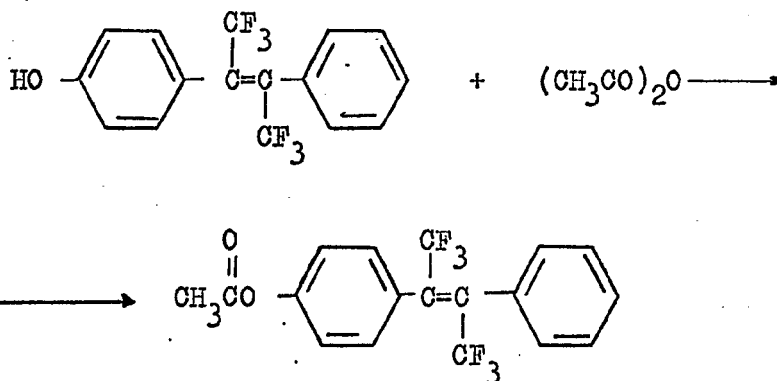
Análisis para C₁₆H₁₀F₆O:

Calculado: C, 57,84; H, 3,03; F, 34,32.

Encontrado: C, 57,93; H, 3,23; F, 34,43

EJEMPLO 8

10 p-Acetoxi- α,β -bis(trifluormetil)estilbeno



20 Se calienta a reflujo durante 30 minutos una solu-
ción de 500 mg de p-hidroxi- α,β -bis(trifluormetil)estil-
beno on 15 ml de anhídrido acético. Se agregan 50 ml de
agua para descomponer el anhídrido en exceso. El sólido
que precipita se recoge en un filtro, se lava con agua
25 y después se recristaliza en hexano dando 500 mg de p-ace



1968

1 toxi- α,β -bis(trifluorometil)estilbeno en forma de pris-
mas incoloros: p.f. 140-142 $^{\circ}$; IR (KBr) μ (C=O); UV (eta
nol) λ_{max} 245 m μ ($\epsilon = 6.060$); F 19 RMN (acetona) δ 57,7 ppm
(m, A $_3$ B $_3$).

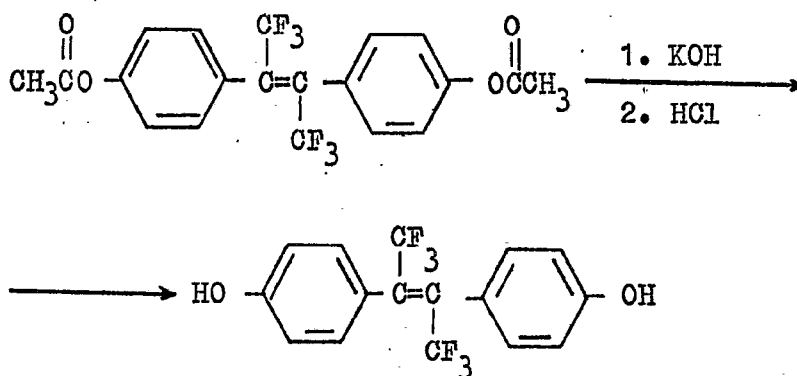
5 Análisis para C $_{18}$ H $_{12}$ F $_6$ O $_2$:

Calculado: C, 57,76; H, 3,23; F, 30,46

Encontrado: C, 57,81; H, 3,53; F, 30,33

EJEMPLO 9

p,p'-Dihidroxi- α,β -bis(trifluorometil)estilbeno



20 Se agita y se calienta a reflujo durante una hora
una mezcla de 6,5 g (0,015 moles) de p,p'-diacetoxi- α,β -
bis(trifluorometil)estilbeno (véase Ejemplo 5) y 6,5 g de
hidróxido potásico en 100 ml de etanol y después se en-
fría y se diluye con 200 ml de agua. La solución resul-
tante se acidula con solución acuosa al 10 % de ácido
25 clorhídrico y el sólido blanco que precipita se recoge en



OCT. 1968

1 un filtro, se lava con agua, se seca al aire y se re-
cristaliza en éter/tolueno. Se obtienen 4,34 g (83 % de
rendimiento) de p,p'-dihidroxi- α,β -bis(trifluormetil)es-
tilbeno en forma de cristales incoloros: p.f. 269-270°;
5 F^{19} RMN (acetona) δ 58,1 ppm (singlete).

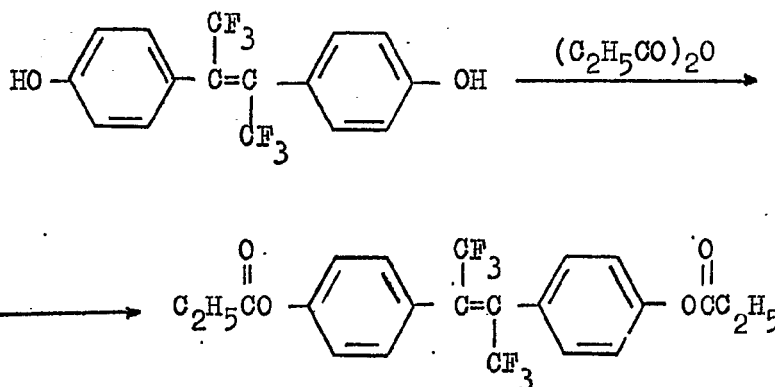
Análisis para $C_{16}H_{10}F_6O_2$:

Calculado: C, 55,18; H, 2,90; F, 32,74

Encontrado: C, 55,22; H, 3,16; F, 32,62

EJEMPLO 10

10 p,p'-Dipropionoxi- α,β -bis(trifluormetil)estilbeno



20 Se calienta a reflujo durante una hora una solución
de 1,74 g (0,005 moles) de p,p'-dihidroxi- α,β -bis(tri-
fluormetil)estilbeno en 25 ml de anhídrido propiónico y
después se añaden 100 ml de agua para descomponer el ex-
ceso de anhídrido. El sólido blanco que precipita se re-
25 coge en un filtro, se lava con agua, se seca al aire y



1 después se recristaliza en heptano. Se obtienen 1,39 g
(60 % de rendimiento) de agujas incoloras largas: p.f.
179-181°; H¹ RMN (acetona-d₆) τ 2,58 (A₂B₂, 8 H) τ 7,35
(cuartete, J = 7 Hz, 2CH₂); τ 8,80 (triplete, J = 7 Hz,
5 2CH₃); F¹⁹ RMN (acetona-d₆) δ 57,8 ppm (singlete).

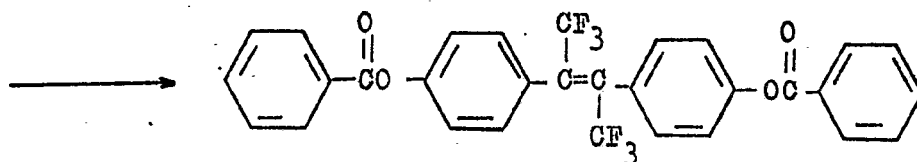
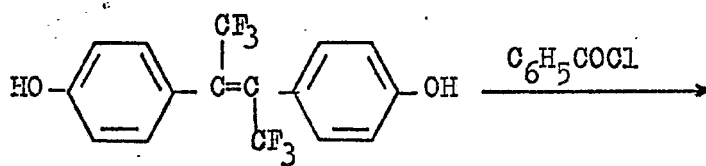
Análisis para C₂₂H₁₈F₆O₄:

Calculado: C, 57,39; H, 3,95; F, 24,76

Encontrado: C, 57,57; H, 4,10; F, 24,81

EJEMPLO 11

10 Dibenzoato de p,p'-dihidroxi- α,β -bis(trifluorometil)estil-
beno



25

Se calienta a 170° durante una hora una mezcla de
1,74 g (0,005 moles) de p,p'-dihidroxi- α,β -bis(trifluorometil)estilbeno y 25 ml de cloruro de benzilo, transcu-
rrido cuyo tiempo cesa el desprendimiento de HCl. Se en-
fría la mezcla de reacción y se diluye con 100 ml de pen-



OCT. 1969

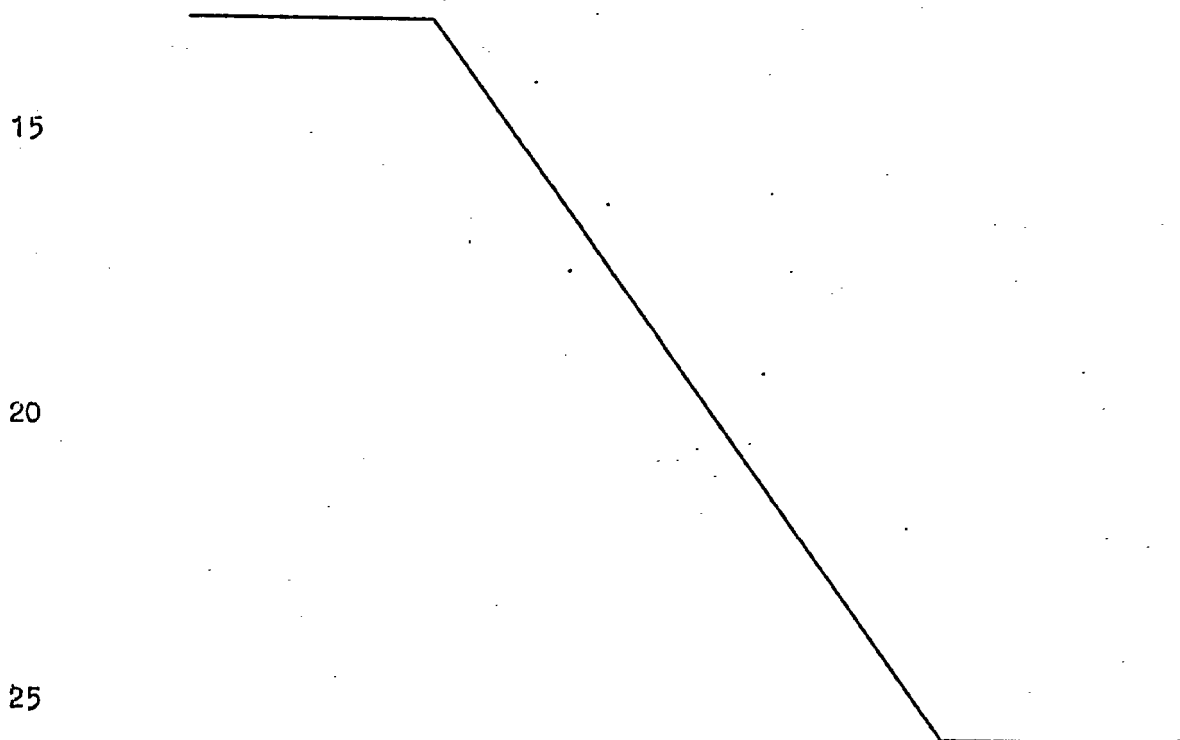
1 tano. El sólido que se forma se recoge en un filtro, se
lava con pentano y se recristaliza en benceno dando 1,68g
(63 % de rendimiento) del dibenzoato en forma de crista-
5 les incoloroso: p.f. 274-276°; F¹⁹ RMN (acetona) 57,8 ppm
(singlete).

Análisis para C₃₀H₁₈F₆O₄:

Calculado: C, 64,75; H, 3,26; F, 20,49

Encontrado: C, 64,85; H, 3,33; F, 20,39.

Además de los estilbenos cuya preparación se deta-
10 lla en los ejemplos anteriores, los estilbenos dados en la
siguiente Tabla I pueden ser preparados por uno o más de
los procedimientos previamente ilustrados.

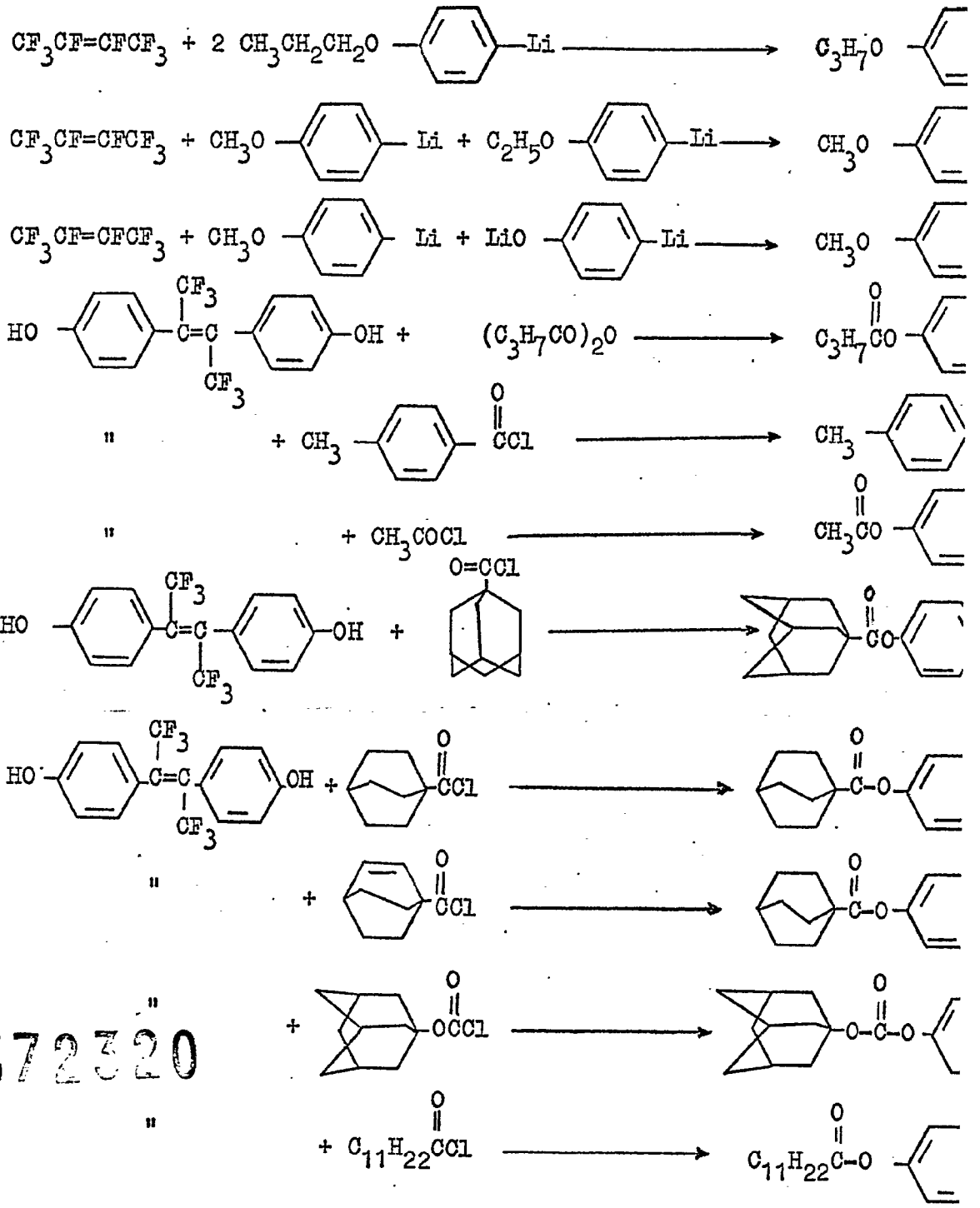


- 8 OCT. 1968

TABLA I

Reacción

1
5
10
15
20
25
30

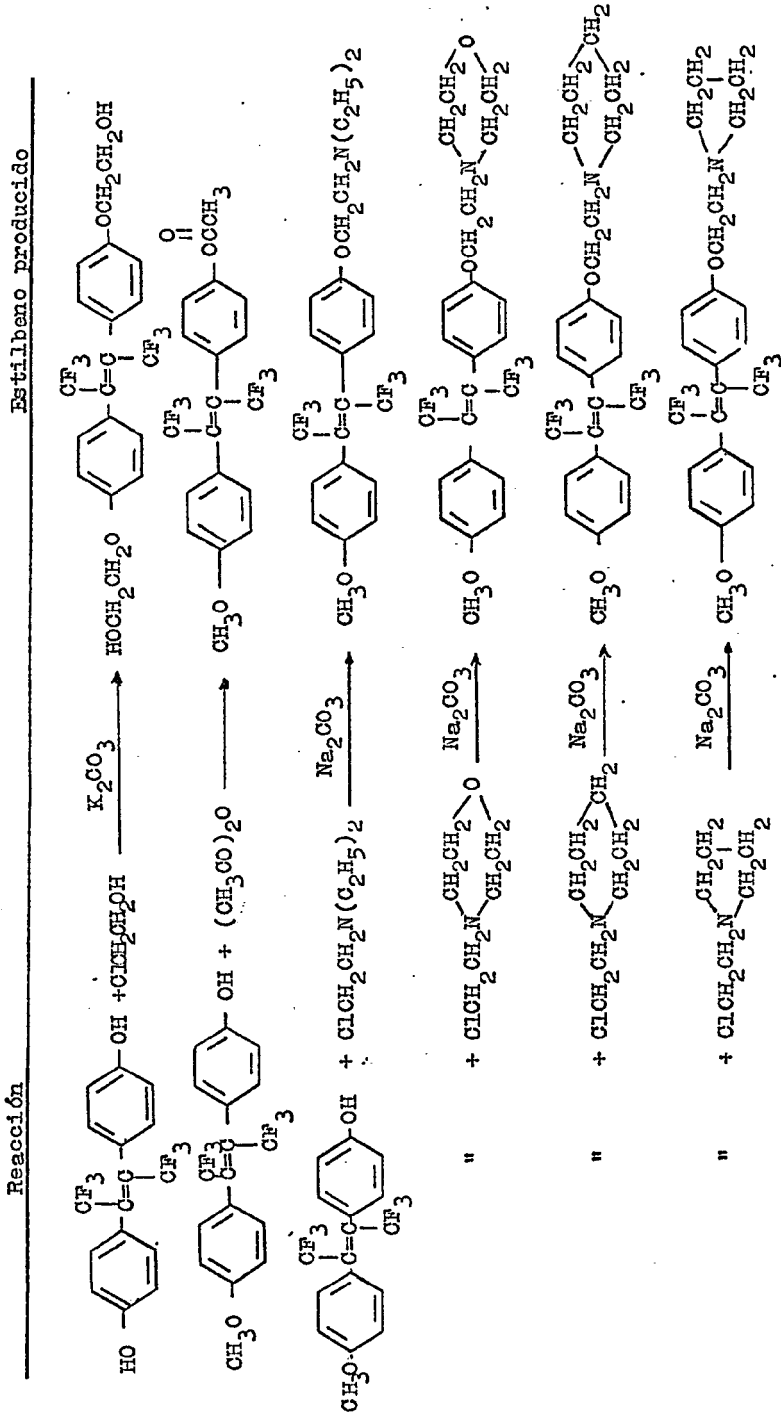


372320

- 21 - Ari



TABLA I (Continuación)



372320

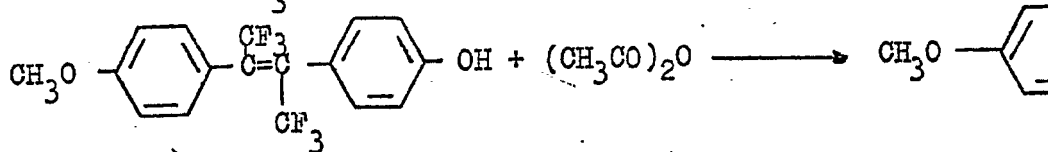
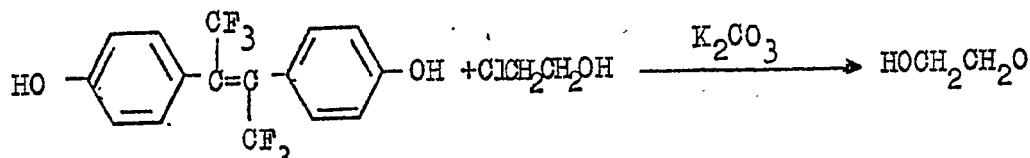
372320

1

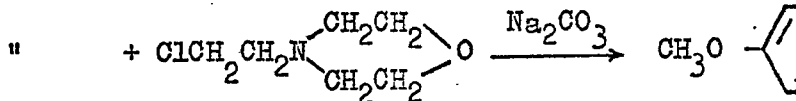
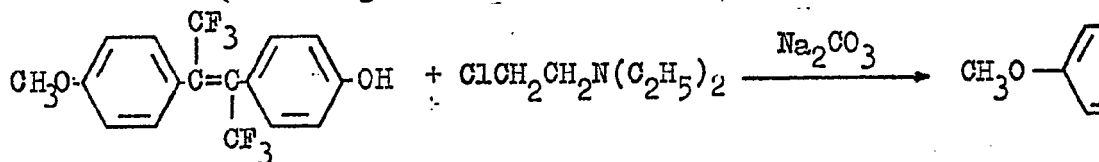
TABLA I (Continuación)

Reacción

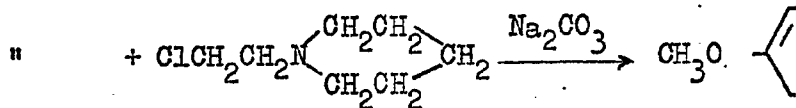
5



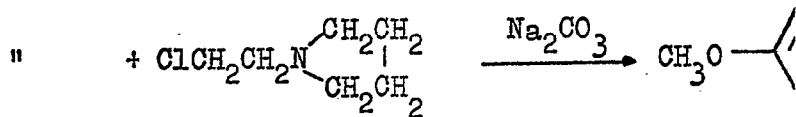
10



15



20



25

372320

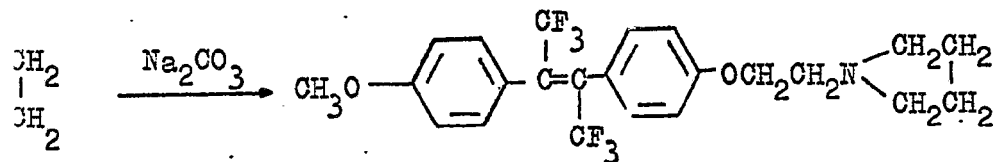
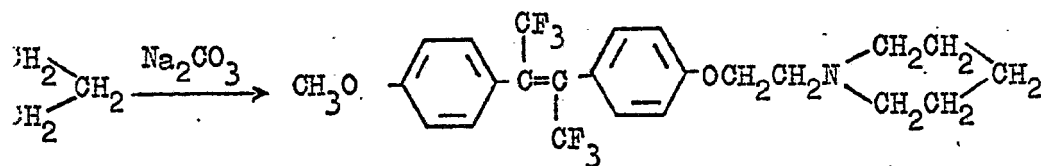
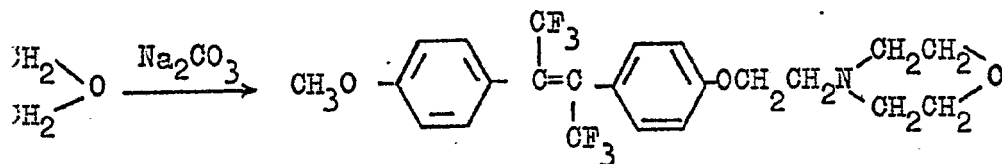
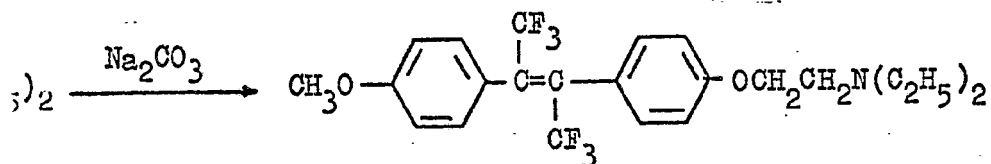
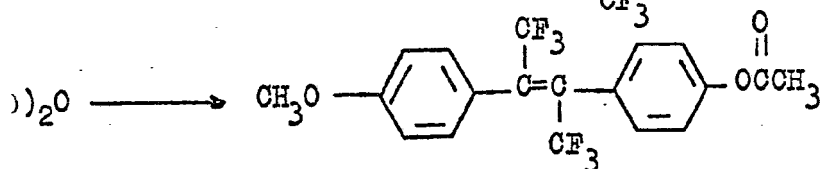
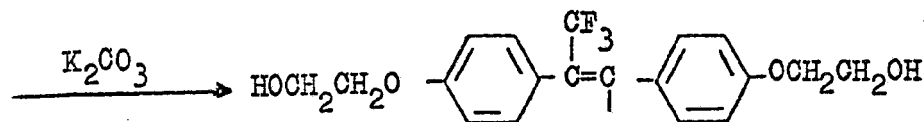
30

- 21 - Pri



TABLA I (Continuación)

Estilbeno producido



372320



1 Los compuestos de este invento pueden ser admi-
nistrados para impedir el embarazo en los animales de
sangre caliente de acuerdo con el método de este inven-
to, utilizando cualquier método adecuado. Se prefiere
5 la administración por vía oral. La administración también
puede ser parenteral, es decir subcutánea o intramuscular,
o rectal. Los compuestos de este invento se administran
preferiblemente en una sola dosis, de preferencia por vía
oral, después del coito. Alternativamente, pueden adminis-
10 trarse dosis divididas o únicas diariamente durante la to-
talidad o una fracción importante del ciclo del estro o
ciclo menstrual.

 Las dosis pueden oscilar aproximadamente entre
0,0005 y 50 miligramos por kilogramo de peso corporal
15 del receptor por día (mg/kg. día), siendo generalmente pre-
ferida una dosis de aproximadamente 0,0025 a 10 mg/kg. día
y de aproximadamente 0,005 a 5 mg/kg. día.

 Los compuestos de este invento también pueden ser
empleados con resultados igualmente satisfactorios para
20 impedir el embarazo en los animales de laboratorio como
ratas, ratones, cobayas, conejos, monos y chimpancés y
también son eficaces en la prevención del embarazo en los
animales domésticos como cerdos, vacas, ovejas y yeguas.
En los pequeños animales, generalmente es conveniente ad-
25 ministrarse los compuestos de este invento en forma de una



1 cápsula o incorporarlos a la alimentación del animal. No
obstante, cuando estos compuestos se administran a anima-
les grandes, con frecuencia es más conveniente adminis-
trarlos parenteralmente.

5 Los compuestos de este invento pueden ser empleados
en composiciones útiles de acuerdo con este invento en for-
ma de dosificación como tabletas, cápsulas, bolsitas de
polvo o soluciones líquidas, suspensiones o elixires para
administración oral; soluciones líquidas para uso parente-
10 ral y, en ciertos casos, suspensiones para uso parenteral.
En estas composiciones, el ingrediente activo se encontra-
rá normalmente siempre presente en la proporción del 0,01 %
en peso como mínimo, calculado sobre el peso total de la
composición y no más del 90 % en peso.

15 Además del ingrediente activo de este invento, la
composición debe contener un vehículo farmacéutico no tó-
xico, sólido o líquido, para el ingrediente activo.

En una realización de una composición farmacéutica
de este invento, el vehículo sólido es una cápsula que
20 puede ser del tipo ordinario de gelatina. La cápsula debe
contener de 0,03 a 75 % en peso, aproximadamente, de un
compuesto de este invento y de 99,97 a 25 % de un vehículo.

En otra realización, el ingrediente activo se com-
prime con o sin auxiliares. Todavía en otra realización, el
25 ingrediente activo se introduce en bolsitas de polvo y se



1 emplea. Estas cápsulas, tabletas y polvos están consti-
tuidas generalmente por alrededor de 0,03 % a 95 % y pre-
feriblemente de 0,1 % a 70 % en peso de ingrediente acti-
5 vo. De preferencia, estas formas de dosificación contienen
de 0,1 a 700 mg aproximadamente de ingrediente activo, sien-
do la cantidad preferida de 0,3 mg a 350 mg aproximadamente.

Como se ha indicado previamente, el vehículo farma-
céutico puede ser un líquido estéril como agua y aceites,
incluidos los de petróleo y de origen animal, vegetal o
10 sintético, por ejemplo aceite de cacahuet, aceite de soja,
aceite mineral, aceite de sésamo y similares. En general, el
agua, la solución salina, la dextrosa (glucosa) acuosa y
las soluciones azucaradas similares y los glicoles como
propilenglicol o polietilenglicoles son los vehículos lí-
15 quidos preferidos, especialmente para soluciones inyecta-
bles. Las soluciones inyectables estériles, tales como solu-
ción salina, contendrán normalmente de 0,0035 % a 25 % en
peso, aproximadamente y de preferencia alrededor de 0,01 %
a 5 % del ingrediente activo.

20 Como se ha mencionado anteriormente, la administra-
ción por vía oral puede realizarse en una suspensión, jara-
be o elixir adecuados, en los que el ingrediente activo cons-
tituirá normalmente de 0,0007 % a 5 % aproximadamente en pe-
so y de preferencia alrededor de 0,003 % a 1 %. El vehículo
25 farmacéutico en esta composición puede ser un vehículo acuo



1963

1 so como agua aromatizada, un jarabe o un mucílago farma-
cético.

 Los vehículos farmacéuticos adecuados están des-
critos en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.
5 W. Martin, obra de referencia muy conocida en este campo.

 Los siguientes ejemplos ilustran el uso de los com-
puestos del presente invento. Los isómeros cis presentan
una actividad considerablemente menor.

EJEMPLO A

10 En unas ratas hembras no maduras (28 días de edad)
se induce la pubertad precoz con una sola dosis de gonado-
tropina de suero de yegua preñada y después se copulan con
machos normales. Por vía oral se administra α, β -bis(tri-
fluormetil)estilbeno (véase Ejemplo 1) suspendido en acei-
15 te de sésamo, en dosis graduales a grupos numéricamente
iguales de estas ratas hembras, durante 6 días comenzando
a partir del día en que se encuentra esperma o un tapón
vaginal. Una semana después de la copulación, se matan
los animales y se examina su útero para determinar los
20 puntos de implantación. Si se encuentra alguno, se consi-
dera que el animal está preñado. Los animales de control
presentan una media de 8 puntos de implantación. El ni-
vel de dosis a la cual el 50 % de los animales no presen-
tan evidencia de embarazo, DE_{50} , está comprendido entre
25 0,078 y 0,31 mg/kg. día.



1 El procedimiento general del ejemplo anterior se repite con otros bis(trifluormetil)estilbenos. En la Tabla II se encuentra un resumen de estos experimentos.

TABLA II

5

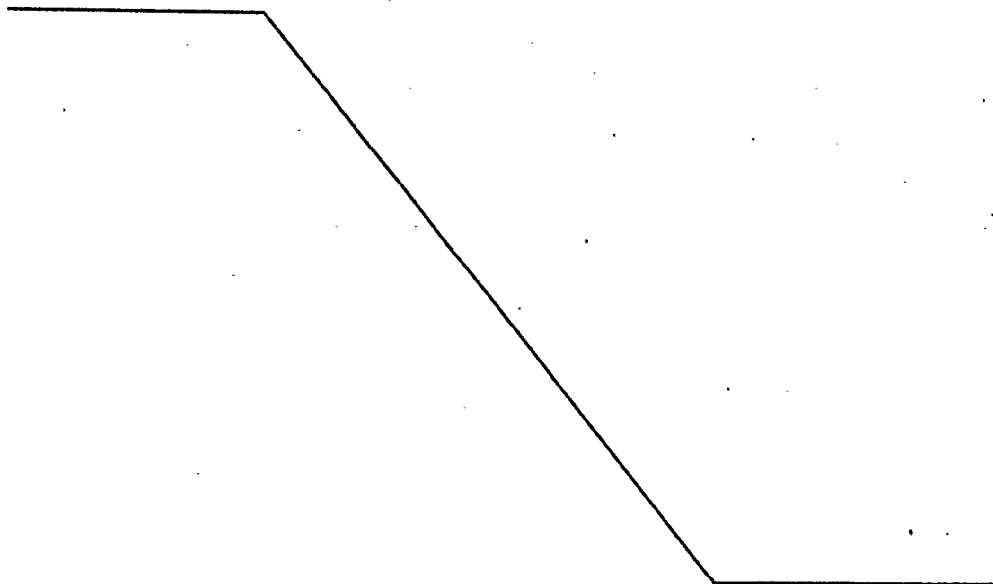
Ej.	Compuesto del ejemplo	DE ₅₀ en mg/kg. día
B	2	0,0012 - 0,0049
C	3	0,020
D	4,9	0,0012 - 0,0049
E	5	0,0012 - 0,0049
10 F	6	0,02 - 0,078
G	7	0,02 - 0,078
H	8	0,02 - 0,078

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

15

20

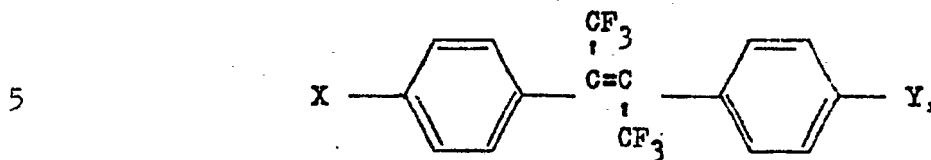
25



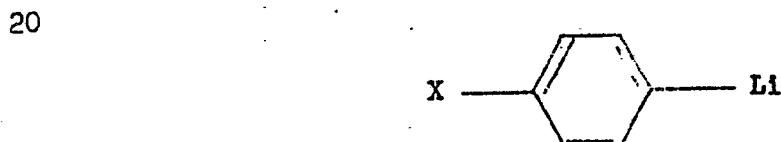
10
28

REIVINDICACIONES

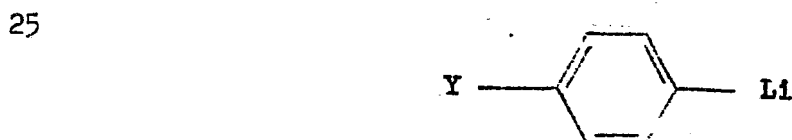
1 1.-Un procedimiento para la preparación de α,β -
bis(trifluormetil) estilbenos de fórmula



10 donde X e Y, que pueden ser iguales o diferentes, represen
tan H u OR, siendo R hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo,
dialquilaminoalquilo, morfolinoalquilo, piperidioalquilo,
15 pirrolidionoalquilo o una función de acilo de un ácido car
boxílico, llevando dicha función acilo como sustituyente un
átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloal
quenilo, hidroxialquilo, dialquilaminoalquilo o arilo, sien
do el contenido en carbono total de cada sustituyente R no
superior a 12 átomos de carbono, caracterizado dicho proce
dimiento porque se hace reaccionar consecutivamente un com
puesto de fórmula $\text{CF}_3\text{CF}=\text{CF}-\text{CF}_3$ con un equivalente de A y a
20 continuación con un equivalente de B, donde A es un compues
to de fórmula



donde X es hidrógeno o alcóxido; y B es un compuesto de fór
mula



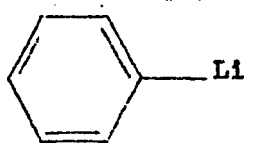
372320



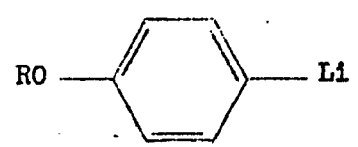
1 donde Y es hidrógeno o alcoxilo, seguido opcionalmente
por la reacción de dicho estilbena, donde por lo menos
uno de los grupos X e Y es alcoxilo con yoduro de hidró-
5 geno para dar un estilbena de p-hidroxilo o p,p'-dihidro-
xilo cuyo compuesto puede estar conectado al compuesto -
correspondiente donde uno o ambos grupos X e Y es alcox-
ilo, hidroxialcoxilo, dialquilaminoalcoxilo, morfolino al-
coxilo, piperidinoalcoxilo o aciloxi por medios convencio-
nales.

10 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1, en el que A y B son iguales.

15 3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-
dicación 1, en el que se hace reaccionar el compuesto de
fórmula $CF_3CF=CF-CF_3$ con un equivalente de un compuesto
de fórmula.



20 seguido de una reacción posterior con un equivalente de --
un compuesto de fórmula



25 donde R es alquilo o de uno a tres átomos de carbono.

372320



28

1

4.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE α,β -BIS (TRIFLUORMETIL) ESTILBENOS" .

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintinueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 8 Octubre 1.969

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

372320