

21 JUL. 1975

439430

P.- 60.706

P133SP

Int. Cl. C07C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA.

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN

A. nombre de TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

entidad japonesa

establecida en 34-1, Takata 3-chome, Toshimaku, Tokyo,
171, Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS
DE ESTILBENO"

14.7.75

- 1 -

Para reducir los inconvenientes de los agentes antiinflamatorios de la serie de los esteroides, han sido desarrollados recientemente compuestos de la serie de ácidos arilacético, tales como Ibufenac (ácido 2-(4-isobutilfenil)acético), Ibuprofen (ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico), Flurbiprofen (ácido 2-(2-fluoro-4-bifenil)propiónico), Phenoprofen (ácido 2-(3-fenoxifenil)propiónico), y Ketoprofen (ácido 2-(3-benzoilfenil)propiónico).

Entre ellos, el Ibuprofen ha sido usado frecuente y ampliamente para tratar la inflamación reduciendo la misma, y aliviando el dolor en enfermedades tales como artritis reumatoide, osteoartritis, gota, artritis infecciosa y fiebre reumática, por su excelente acción antiinflamatoria y analgésica y su baja toxicidad.

Por otra parte, se describen los compuestos siguientes como derivados de estilbena, que son similares a los compuestos de esta invención en su estructura química:

(1) ácido 4-estilbenacético; inhibidor del coenzima A y factores de aumento de colesterol y lípidos, (Arch. Intern. Pharmacodynamie, 109, 400 (1957),

(2) ácido 2-estilbenacético; un intermedio propuesto para la preparación de bencilisoquinolina, (J. Am. Chem. Soc., 64, 2962 (1942),

(3) ácido 4-estilbenacrílico; medicamento potencial anti-colesterinémico anti-reumático, (J. Am. Chem.

Soc., 79, 3514 (1957), Patente de EE.UU. 2.885.434),

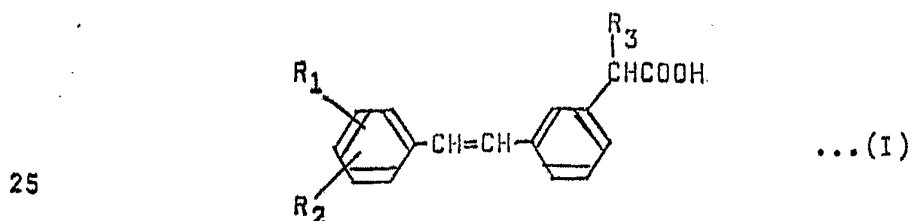
(4) ácido 4-(4-estilben)butanoico; compuesto antiinflamatorio, analgésico y antipirético, (Patente Belga 667.498);

5 (5) ácido 4,4'-estilbendicarboxílico y ácido 3,5-estilbendicarboxílico; resinas poliamídicas sintéticas fotosensibles, (Patente de EE.UU. 2.997.391), y

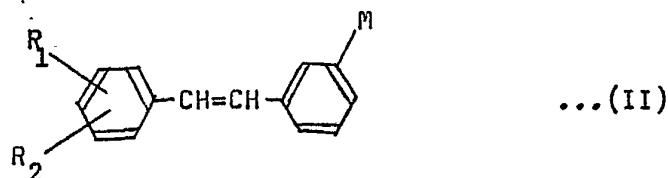
(6) ácido 4-(p,o,ó m-fluoroestiril)salicílico y ácido 5-(p,o, ó m-fluoroestiril)salicílico; compuestos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. (Patente
10 de Estados Unidos 3.657.430).

Se ha indicado que los compuestos de los aparatos (4) y (6) tienen acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética. No obstante no se ha encontrado la descripción práctica de la acción farmacológica y terapéutica.
15

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de estilbeno. Más particularmente esta invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de estilbeno representados
20 por la fórmula general (I)



en la que R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno, alcohilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o haloalcoholo, y R_3 es hidrógeno o alcoholo inferior, que comprende hidrolizar los compuestos representados por la fórmula general (II)



10 en la que R_1 y R_2 son iguales a lo definido anteriormente y M es $-HC(R_3)CN$ en la que R_3 es como se ha definido anteriormente, $-CH_2C(S)B$ en la que B es amino, $-HC(R_3)COOA$ en la que R_3 es como se ha definido anteriormente, y A es alcoholo, ó $-C(R_3)(COOA)_2$ en la que R_3 y A son como se ha definido anteriormente, en agua, un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos en presencia de un ácido o álcali, y descarboxilar además cuando M es $-C(R_3)(COOA)_2$.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de estilbena, cuya toxicidad es sumamente baja.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de estilbena mediante un procedimiento de preparación sencillo y conveniente.

25

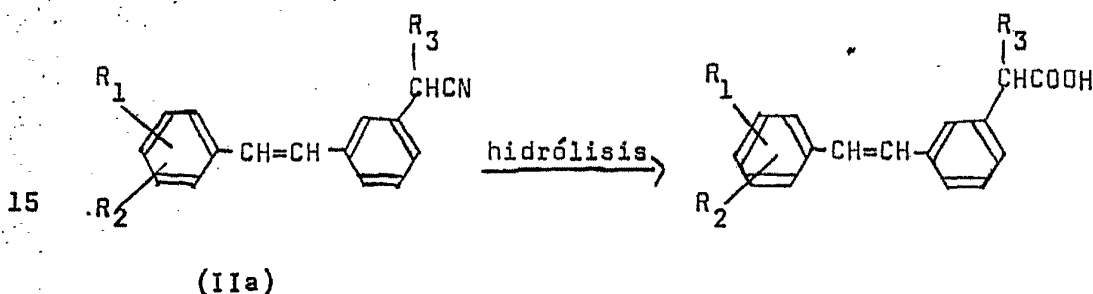
Mediante la selección farmacológica sistemática de diversos compuestos sintetizados recientemente, se encontró que los compuestos representados mediante la fórmula general (I) tienen excelente acción antiinflamatoria y analgésica y baja toxicidad. Por ejemplo, el ácido 2-(3-estilben)propiónico, uno de los compuestos de esta invención, es aproximadamente 1,5 veces más eficaz que el Ibuprofen en actividad antiinflamatoria y analgésica. Además, el valor de la DL_{50} del ácido 2-(3-estilben)propiónico en el ratón es de 2152 mg/Kg por vía oral, que es aproximadamente dos veces mayor que la del Ibuprofen.

En esta Memoria Descriptiva y en las reivindicaciones, las expresiones "alcohilo inferior" y "alcoxi inferior" se refieren a cada uno de los grupos que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, cuyo grupo puede ser normal o ramificado. La expresión "halógeno" puede ser cloro, bromo, fluoro o yodo y "haloalcohilo" significa alcohilo inferior halogenado tal como trifluorometilo, etc.

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Estos procedimientos producen nuevos compuestos, por consiguiente, tales compuestos nuevos y tales procedimientos para su preparación forman también parte de la presente invención.

Los esquemas siguientes son adecuados para preparar los compuestos de esta invención. En estas representaciones R_1 , R_2 y R_3 son, habitualmente, como se ha definido anteriormente en esta Memoria para la fórmula general (I), y diversas reacciones, tales como hidrólisis, alcoholación, halogenación, cianación, reducción, descarboxilación, esterificación, arilación de Meerwein, condensación y reacción de Willgerodt, pueden ser llevadas a cabo del modo usual.

Esquema (1)



Los compuestos (IIa) son, de preferencia, hidrolizados en agua, un disolvente orgánico o una de sus mezclas, en presencia de un ácido o una base a 20-120°C. Como ácido es adecuado un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico. Un hidróxido de metal alcalino, tal como el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio, se usa preferiblemente como base. Como disolventes orgánicos, pueden ser empleados disolventes solu-

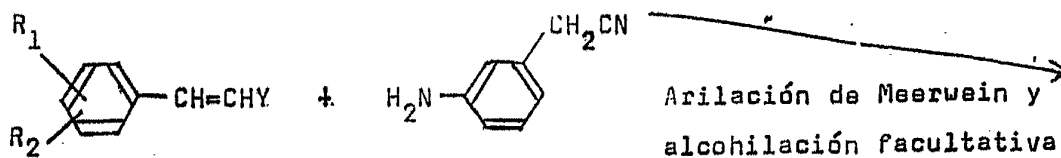
bles en agua tales como alcoholes inferiores, tetrahidrofurano y dioxano, etc. En particular, en presencia de un ácido tal como el ácido sulfúrico, se usa frecuentemente ácido acético como disolvente adecuado en forma de mezcla con agua o tal como es.

5

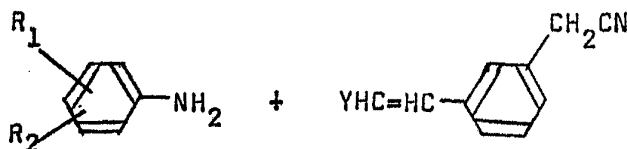
El intermedio (IIa) puede ser preparado mediante los procedimientos de los Esquemas (a), (b) y (c).

Esquema (a)

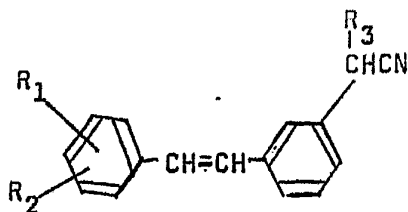
10



15



20

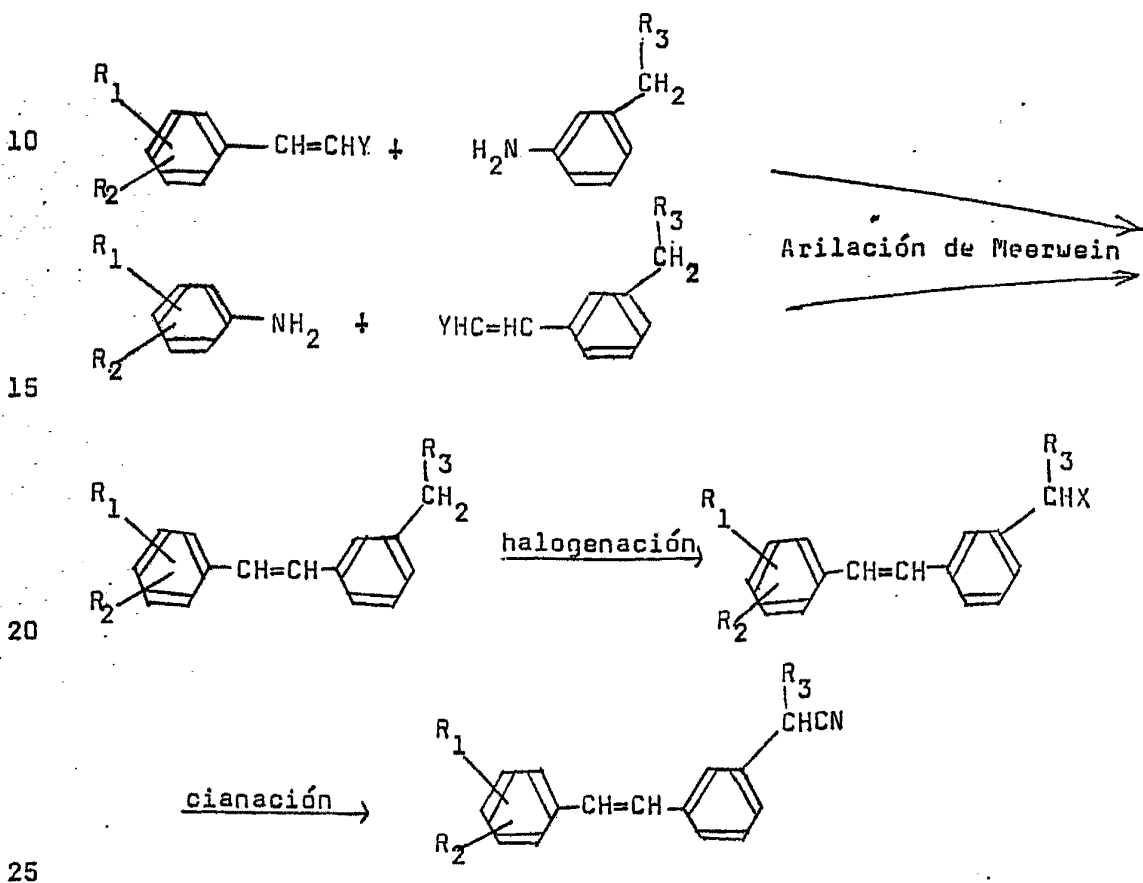


25

(Y es hidrógeno o carboxi)

14.7.75

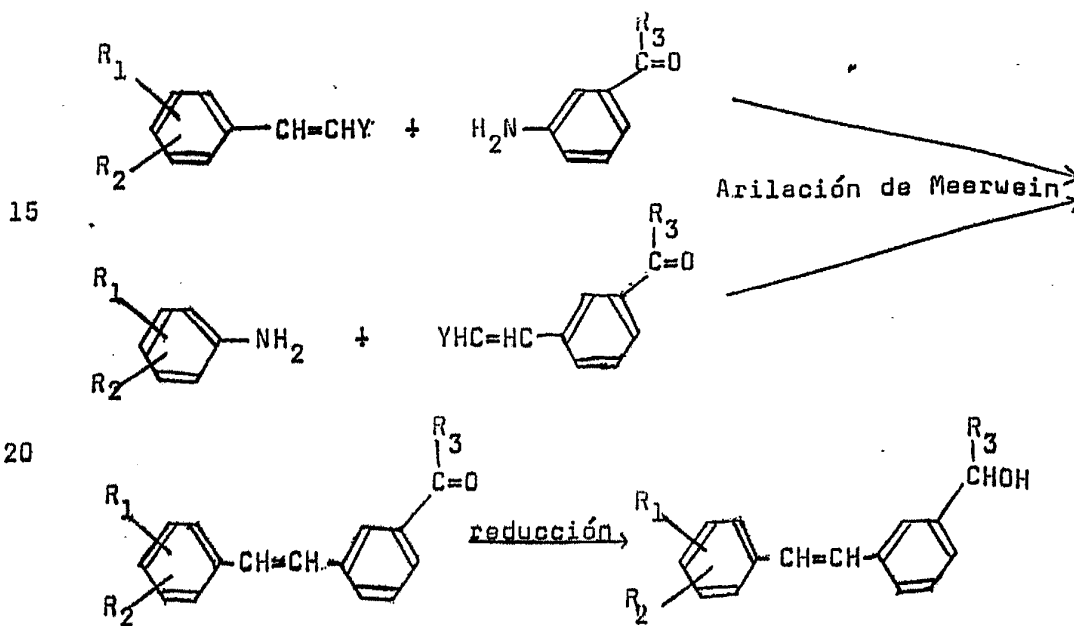
La alcoholilación puede ser llevada a cabo haciendo reaccionar un 3-estilbenacetone nitrilo sustituido facultativamente, con un hidruro de metal alcalino tal como el hidruro de sodio o un alcoholato de metal alcalino y después con un haluro de alcoholo o sulfato de dialcoholo. Esquema (b).



(R₁ y R₂ son hidrógeno, alcoxi inferior, halógeno o haloalcoholo, Y es hidrógeno o carboxi y X es halógeno.

Por ejemplo, un 3-alcoholestilbeno sustituido facultativamente, puede ser convertido en el 3-haloalcoholestilbeno correspondiente, con una N-halosuccinimida, tal como la N-bromosuccinimida, y el haluro obtenido de este modo se hace reaccionar con cianuro de sodio o de potasio para obtener el estilbenacetonitrilo correspondiente.

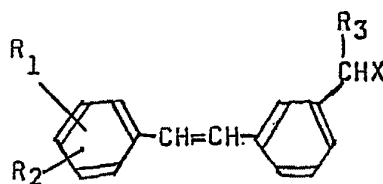
10 Esquema (c)



25

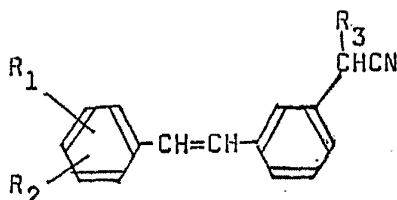
5

halogenación →



10

cianación →

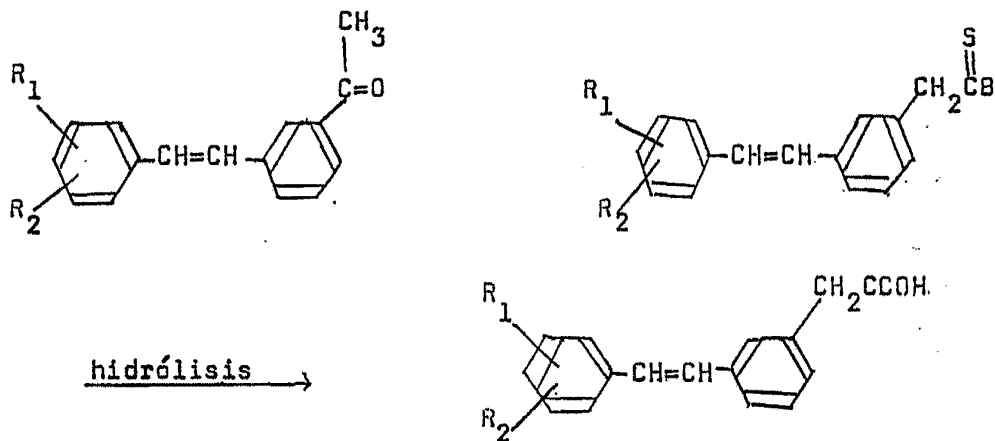


(R₃ es alcoholo inferior, Y es hidrógeno o carboxi y X es halógeno)

Un alcancilestilbeno sustituido facultativamente, se reduce al 3-(1-hidroxi alcohol estilbeno) correspondiente con borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o isopropóxido de aluminio. El compuesto hidroxilado obtenido puede ser convertido en el 3-(1-haloalcohol) estilbeno correspondiente, por reacción con un haluro de fósforo o azufre, por ejemplo, oxiclорuro de fósforo o cloruro de tionilo o un bromuro similar.

Esquema (2)

25



(B es amino)

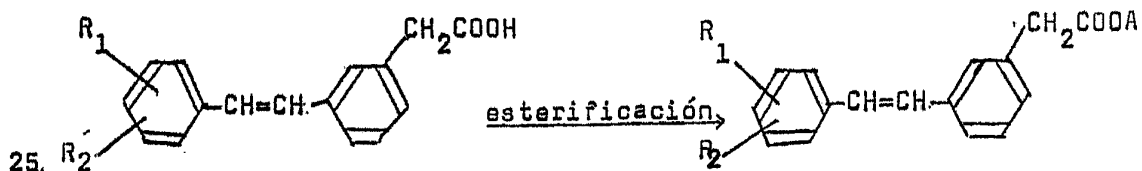
10

Un acetil estilbeno sustituido facultativamente se convierte en la 3-estilbenacetotioamida correspondiente del modo habitual de la reacción de Willgerodt o de la reacción de Willgerodt-Kinder, esto es, calentando a reflujo o en recipientes cerrados a 130-230°C con azu-

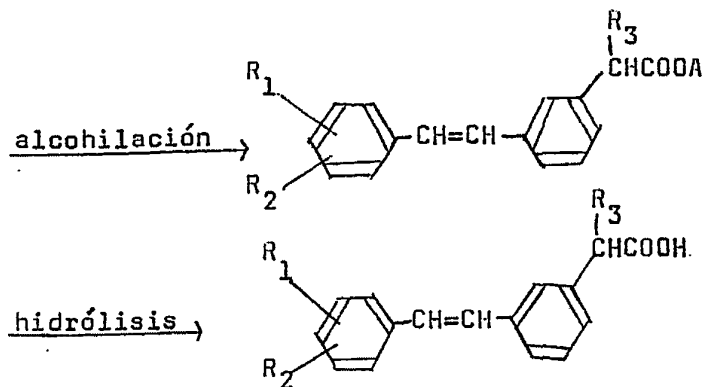
15 fre y una amina, de preferencia una amina secundaria, más favorablemente, una amina secundaria cíclica tal como la morfolina. La hidrólisis de la 3-estilbenacetotioamida se lleva a cabo del modo descrito en el Esquema (1)

20

Esquema (3).



5



10

(R₃ es alcoholo inferior y A es alcoholo).

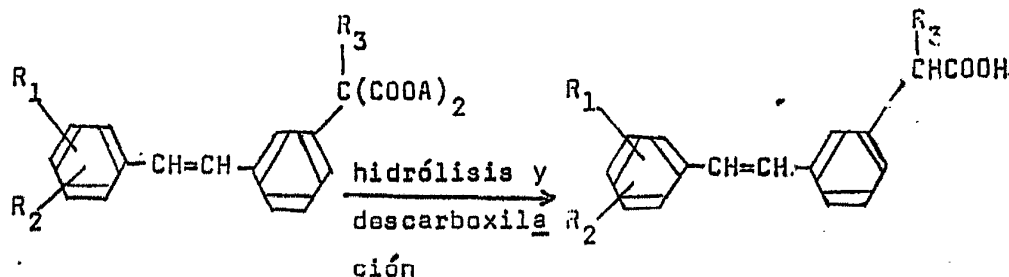
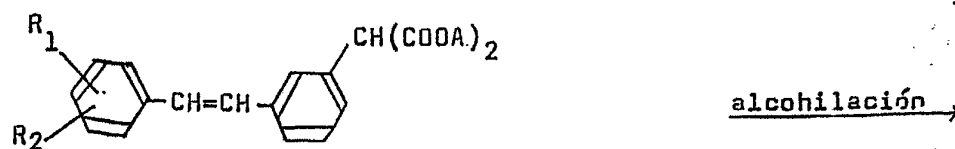
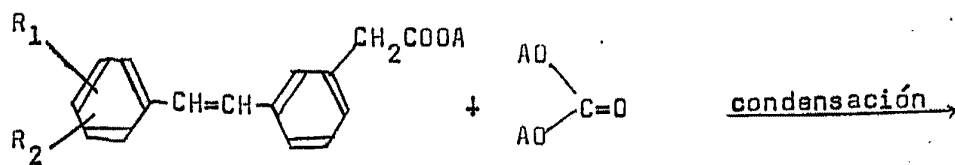
La esterificación puede ser llevada a cabo por calentamiento o calentando a reflujo un ácido 3-estilbenzocético sustituido facultativamente, con un alcohol constitutivo de un éster, en presencia de un ácido mineral tal como el ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o un ácido orgánico fuerte como por ejemplo el ácido p-toluensulfónico. Además, pueden añadirse a la mezcla de reacción benceno o tolueno para eliminar el agua azeotrópicamente.

20

La alcoholación e hidrólisis se llevan a cabo del modo descrito en el Esquema (a) y el Esquema (1), respectivamente.

Esquema (4)

25



(R₃ es alcoholo inferior y A es alcoholo)

Un 3-estilbenacetato de alcoholo sustituido facultativamente, se condensa con carbonato de dialcoholo en presencia de un alcoholato de metal alcalino. El 3-estirilfenilmalonato de diolcoholo obtenido, se alcohola e hidroliza del mismo modo anteriormente descrito. La descarboxilación se lleva a cabo tratando el ácido 3-estirilfenilmalónico correspondiente a temperatura elevada, de preferencia, a 80-250°C.

Un éster del ácido 3-estilbenacético sustituido facultativamente, puede ser preparado condensando un alcohol apropiado con el correspondiente ácido 3-estil-

benoacético, anhídrido 3-estilbenacético o haluro del ácido 3-estilbenacético.

Si es necesario, las sales de los ácidos 3-estilbenacético pueden ser preparadas con facilidad haciendo reaccionar los ácidos con bases orgánicas e inorgánicas.

Los compuestos siguientes son típicos de los compuestos activos de fórmula general (I), pero no limitan la invención en modo alguno.

10 Compuesto

Nº

- | | | |
|----|-------|--|
| | (1). | Acido 3-estilbenacético |
| | (2). | ácido 2 -metil-3-estilbenacético |
| | (3). | ácido 4 -metil-3-estilbenacético |
| 15 | (4). | ácido 4 -etil-3-estilbenacético |
| | (5) | ácido 2-(3-estilben)propiónico |
| | (6) | ácido 2-(2 -metil-3-estilben)propiónico |
| | (7) | ácido 2-(4 -metil-3-estilben)propiónico |
| | (8) | ácido 2-(2 ,5 -dimetil-3-estilben)propiónico |
| 20 | (9). | ácido 2-(4 -etil-3-estilben)propiónico |
| | (10) | ácido 2-(4 -metoxi-3-estilben)propiónico |
| | (11) | ácido 2-(3 -cloro-3-estilben) propiónico |
| | (12) | ácido 2-(4 -cloro-3-estilben)propiónico |
| | (13). | ácido 2-(2 ,6 -dicloro-3-estilben)propiónico |
| 25 | (14) | ácido 2-(4 -fluoro-3-estilben)propiónico |

- (15) ácido 2-(3 -trifluorometil-3-estilben)propiónico
(16) ácido 2-(3-estilben)butírico

Ejemplo 1

3-estilbenacetonitrilo

5 Una mezcla de 55 g de 3-metilestilbeno, 45 g de N-bromosuccinimida y 0,2 g de peróxido de benzoílo en 250 ml de benceno, fué calentada a reflujo durante 3 horas con agitación. A la mezcla de reacción se añadieron 300 ml de éter isopropílico y se enfrió en un baño de hielo.

10 La succinimida que precipitó se filtró y el filtrado se lavó con solución de hidróxido sódico al 5% y agua, sucesivamente, y se secó con sulfato cálcico anhidro. La evaporación del disolvente proporcionó 80 g de cianuro de sodio en 70 ml de agua y 300 ml de etanol y se calentó a reflujo durante 6 horas con agitación. Después de evaporar el etanol, se añadieron a la mezcla de reacción 500 ml de éter etílico, se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se secó, sucesivamente. El aceite pardo que se obtuvo por evaporación del éter se purificó mediante

15 cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: mezcla de n-hexano - benceno) y se recristalizó en metanol, obteniéndose 37 g de 3-estilbenacetonitrilo en forma de láminas incoloras, punto de fusión 54-55°C.

Acido 3-estilbenacético (1)

25 A una solución de 10 g de hidróxido de sodio en

20 ml de agua y 40 ml de metanol, se añadieron 3,9 g de 3-estilbenacetónitrilo y se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de evaporación del metanol, se añadieron a la mezcla de reacción 50 ml de agua y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado, y se extrajo dos veces con 100 ml de cloroformo cada una, a 40°C. El extracto se lavó con agua y se secó. Después, se eliminó el cloroformo por destilación, obteniéndose un precipitado cristalino del compuesto pretendido. El precipitado se recrystalizó en benceno obteniéndose 3,8 g de ácido 3-estilbenacético en forma de láminas incoloras, punto de fusión 183-184°C. Análisis de $C_{16}H_{14}O_2$. Calculado : C, 80,64%; H, 5,92%. Encontrado: C, 80,41%; H, 6,05%.

Ejemplo 2

15 Acido 3-estilbenacético (I)

A 50 ml de ácido sulfúrico de 60%, se añadieron 4,4 g de 3-estilbenacetónitrilo, y se agitó a 70°C durante 6 horas. Después de enfriar, se añadieron 120 ml de agua a la mezcla de reacción. El precipitado que se separó se filtró, se lavó con agua y se recrystalizó en etanol obteniéndose 3,6g de ácido 3-estilbenacético.

Ejemplo 3

3-acetilestilbeno

25. A una suspensión de 162 g de 3-aminacetofenona, 300 ml de ácido clorhídrico concentrado y 200 ml de agua,

se añadió una solución de 83 g de nitrito de sodio en 150 ml de agua, con agitación a $-10 - -5^{\circ}\text{C}$ durante un periodo de una hora. Se añadió a la solución de la sal de diazonio una solución de 167 g de estireno en 1,5 litros de acetona, enfriada con hielo. La mezcla se enfrió a $-15 - -10^{\circ}\text{C}$, y después se añadieron 101 g de bicarbonato de sodio. Una vez cesó el desprendimiento de dióxido de carbono, se añadieron a la mezcla 5,0 g de cloruro cúprico dihidratado agitando vigorosamente, y se observó desprendimiento de nitrógeno. La temperatura de la mezcla de reacción fue regulada de modo que el nitrógeno se desprendiera suavemente. Después de que cesó el desprendimiento, la capa orgánica se separó y concentró. El aceite residual se disolvió en éter etílico, se lavó con ácido clorhídrico 2N, agua, solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y solución saturada de cloruro de sodio, sucesivamente, y se secó sobre sulfato de calcio anhidro. Después de eliminar el éter, se añadió al aceite resultante una solución de 120 g de hidróxido de sodio en un litro de metanol. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 minutos, se concentró hasta un volumen de 500 ml a presión reducida, y se añadió a éter etílico. La solución etérea se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato cálcico anhidro y se concentró. El residuo se recristalizó en 700 ml de éter isopropílico obteniéndose 126 g de

3-acetilestilbeno. Punto de fusión 80-81°C.

2-(3'-estilben)propionitrilo

5 A una suspensión de 44 g de 3-acetilestilbeno en 500 ml de metanol, se añadieron 7,6 g de borohidruro de sodio, con agitación, a 0°C. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 20°C y se continuó agitando hasta que la suspensión llegó a ser una solución homogénea transparente, a 20°C. Después de agitar la solución otra hora más a 40°C, se añadieron 100 ml de agua y se eliminó el metanol a presión reducida. El aceite separado se extrajo con éter etílico y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato cálcico anhidro y se concentró, obteniéndose 3-(1-hidroxi-etil)estilbeno como un aceite de color amarillo pálido.

15. A una solución del 3-(1-hidroxi-etil)estilbeno crudo en 500 ml de benceno, se añadieron gota a gota 30 ml de cloruro de tionilo, con agitación, a 5°C. La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporó a presión reducida.

20 El 3-(1-cloro-etil)estilbeno crudo resultante, se mezcló con 30 g de cianuro de sodio y 200 ml de dimetilsulfóxido, y se agitó a 60-65°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se mezcló con un litro de agua, seguido de extracción con éter etílico. La solución etérea se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se

25

secó y se concentró, obteniéndose 2-(3-estilben)propionitrilo crudo, en forma de un aceite pardo viscoso.

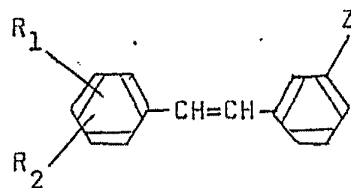
ácido 2-(3-estilben)propiónico (5)

Una solución de 200 g de hidróxido de sodio en
5 300 ml de agua y 400 ml de metanol, se añadió al 2-(3-estilben)propionitrilo crudo. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas, se vertió en un Kilogramo de hielo, y después se acidificó con ácido clorhídrico concentrado separándose un aceite de color pardo oscuro, que se disolvió en éter etílico. La solución etérea se extrajo con solución acuosa al 10% de hidróxido de potasio. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, seguido de extracción con éter etílico. La solución etérea se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato cálcico anhidro, se decoloró con carbón vegetal activo y se filtró. Después de evaporar el éter, el aceite incoloro resultante se recristalizó en éter isopropílico obteniéndose 29,2 g del ácido 2-(3-estilben)propiónico. Punto de fusión 120-121°C.

20 Los compuestos indicados en la Tabla 1 fueron preparados mediante un procedimiento similar al ilustrado en el Ejemplo 3

25

Tabla 1



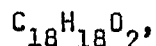
5.

Ejemplo No	R ₁	R ₂	Z		
			-COCH ₃	CH ₃ -CHCN punto de fusión (° C)	CH ₃ -CHCOOH
4.	2'-CH ₃	H	aceite	aceite	88 - 89
5	4'-CH ₃	H	92 - 93	71 - 72	133 - 134
6	4'-OCH ₃	H	84	106 - 107	165 - 166
20	3'-Cl	H	80 - 83	aceite	117 - 118
8	4'-Cl	H	104 - 105	81 - 83	132 - 133
9	2'-Cl	6'-Cl	72 - 73	aceite	79 - 80

25

Análisis

Ejemplo 4. ácido 2-(2 -metil-3-estilben)propiónico (6)

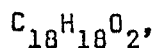


Calculado: C, 81,17%; H, 6,81%.

5

Encontrado: C, 81,31%; H, 6,79%.

Ejemplo 5. ácido 2-(4 -metil-3-estilben)propiónico (7)

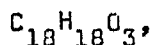


Calculado: C, 81,17%; H, 6,81%.

Encontrado: C, 81,35%; H, 6,64%.

10

Ejemplo 6. ácido 2-(4 -metoxi-3-estilben)propiónico (10)

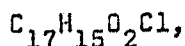


Calculado: C, 76,57%; H, 6,43%.

Encontrado: C, 76,52%; H, 6,54%.

Ejemplo 7. ácido 2-(3 -cloro-3-estilben)propiónico (11)

15

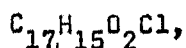


Calculado: C, 71,20%; H, 5,27%.

Encontrado: C, 71,15%; H, 5,16%.

Ejemplo 8. ácido 2-(4 -cloro-3-estilben)propiónico (12)

20

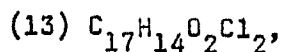


Calculado: C, 71,20%; H, 5,27%.

Encontrado: C, 71,24%; H, 5,20%.

Ejemplo 9. ácido 2-(2 ,6 -dicloro-3-estilben)propiónico

25



Calculado: C, 63,57%; H, 4,39%.

Encontrado: C, 63,37%; H, 4,26%.

Ejemplo 10

3-acetil-4-fluoroestilbena

A una suspensión de 13,4 g de 4-fluoroanilina, 30 ml de ácido clorhídrico concentrado, y 20 ml de agua, se añadió una solución de 8,3 g de nitrito de sodio en 20 ml de agua, con agitación, entre -10 y -5°C, durante un periodo de tiempo de 20 minutos. Se añadió a la solución de sal de diazonio una suspensión de 29,0 g de ácido 3-acetilcinámico en 300 ml de acetona. La mezcla se enfrió entre -15 y -10°C, y después se añadieron 10,1 g de bicarbonato sódico. Una vez cesó el desprendimiento de dióxido de carbono, se añadieron a la mezcla, agitando vigorosamente, 2,0 g de cloruro cúprico dihidratado. La temperatura de la mezcla de reacción se controló para que el nitrógeno se desprendiera suavemente. Después de que cesó el desprendimiento, se añadieron 15,0 g de bicarbonato de sodio y 50 ml de agua, se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el desprendimiento de dióxido de carbono y se acidificó seguidamente con ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se separó y se concentró obteniéndose un aceite de color pardo oscuro que contenía ácido 3-acetilcinámico cristalino, que se recogió por filtración. El filtrado se disolvió en éter etílico, se lavó con ácido clorhídrico 2N, con solu-

ción de hidróxido de sodio al 10% y solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato cálcico anhidro. Después de eliminar el éter, el aceite de color pardo oscuro resultante se recristalizó en éter isopropílico obteniéndose 10,4 g de 3-acetil-4-fluoroestilbeno, en forma de agujas; punto de fusión 94-95°C

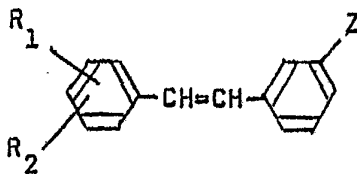
2-(4-fluoro-3-estilben)propionitrilo y ácido 2-(4-fluoro-3-estilben)propiónico (14).

10 Mediante el procedimiento puesto como ejemplo en el Ejemplo 3, se convirtió el 3-acetil-4-fluoroestilbeno en 2-(4-fluoro-3-estilben) propionitrilo, un aceite de color amarillo pálido, que se hidrolizó a ácido 2-(4-fluoro-3-estilben) propiónico, punto de fusión 119-121°C

15 Análisis $C_{17}H_{15}O_2F$, Cal.: 75,54%; H, 5,59%. Encontrado: C, 75,29%; H, 5,44%.

20 Los compuestos enumerados en la Tabla 2 fueron preparados mediante un procedimiento similar al ilustrado en el Ejemplo 10

Tabla 2



Ejemplo Nº	R ₁	R ₂	Z		
			-COCH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CHCN} \end{array}$ punto de fusión (º C)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CHCOOH} \end{array}$
5					
11	4'-C ₂ H ₅	H	aceite	aceite	119 - 120
10	12	3'-CF ₃	H	85 - 86	aceite 75 - 76
13	2'-CH ₃	5'-CH ₃	aceite	aceite	72 - 74

Análisis

15 Ejemplo 11. ácido 2-(4 -etilben)propiónico (9) C₁₉H₂₀O₂,
 Cal.: C, 81,39%; H, 7,19%, Encontrado:
 C, 81,35%; H, 7,23%

20 Ejemplo 12. ácido 2-(3 -trifluorometil-3-estilben)propió-
 nico (15) C₁₈H₁₅O₂F₃, Calc.: C, 67,49%;
 H, 4,72%. Encontrado C, 67,28%; H, 4,66%.

Ejemplo 13. ácido 2-(2 ,5 -dimetil-3-estilben)propiónico
 (8) C₁₉H₂₀O₂, Calc.: C, 81,39%; H, 7,19%.
 Encontrado: C, 81,31%; H, 7,27%.

Ejemplo 14

25 4 -metil-3-estilbenacetonitrilo

A, una suspensión de 15,9 g de 3-aminobenceno-
acetonitrilo, 30 ml de ácido clorhídrico concentrado y
20 ml de agua, se añadió una solución de 8,3 g de nitrí-
to de sodio en 20 ml de agua, con agitación, a -18 - -5°C
5 durante un periodo de 20 minutos. Se añadió a la solu-
ción de sal de diazonio una solución enfriada con hielo,
de 24,4 g de ácido 4-metilcinámico en 200 ml de acetona.
La mezcla se enfrió a -15 - 10°C, y después se añadieron
10,0 g de bicarbonato de sodio. Una vez cesó el despren-
10 dimiento de dióxido de carbono, se añadieron a la mezcla,
agitando fuertemente, 2,0 g de cloruro cúprico dihidrata-
do. La temperatura de la mezcla de reacción se controló
para que el nitrógeno se desprendiera suavemente. Después
de que cesó el desprendimiento se añadieron a la mezcla
15 de reacción 15,0 g de bicarbonato de sodio, se agitó a
20°C hasta que cesó el desprendimiento de dióxido de car-
bono, y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado.
La capa orgánica se separó y se concentró. El aceite re-
sidual se disolvió en éter etílico y se lavó con ácido
20 clorhídrico 2N, agua, solución acuosa al 10% de hidróxi-
do de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, su-
cesivamente, y se secó sobre sulfato cálcico anhidro. El
disolvente se evaporó obteniéndose 4 -metil-3-estilbena-
cetonitrilo crudo en forma de un aceite de color pardo,
25. viscoso.

ácido 4 -metil-3-estilbenacético (3)

Se calentó a reflujo durante 7 horas una mezcla del 4 -metil-3-estilbenacetoni-trilo crudo, 200 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se añadió a un litro de agua helada, separándose un aceite de color pardo oscuro, que se disolvió en éter etílico. La solución etérea se extrajo con solución acuosa al 10% de hidróxido de potasio. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, seguido de extracción con éter etílico. La solución etérea se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato cálcico anhidro, se decoloró con carbón activo, y se filtró. Después de evaporar el éter, el sólido de color amarillo pálido resultante se recristalizó en benceno obteniéndose 14,0 g de ácido 4 -metil-3-estilbenacético. Punto de fusión 191-193°C. Análisis: Calculado para $C_{17}H_{16}O_2$: C, 80,92%; H, 6,39%. Encontrado: C, 80,89%, H, 6,33%.

Ejemplo 15

2-(3-estilben)propionitrilo

Bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron gota a gota 10 ml de éter etílico a una mezcla de 4,4 g de 3-estilbenacetoni-trilo y 0,8 g de hidru-ro de sodio (como dispersión al 60% en aceite mineral), y después se añadieron gota a gota, 40 ml de N,N-dimetilformami-

da (DMF), a la mezcla enfriada en un baño de hielo, con
agitación. Después de que el desprendimiento de hidróge
no gaseoso llegó a ser moderado, se elevó la temperatu
ra de la reacción a la temperatura ambiente. Después,
5 la mezcla se agitó durante 4 horas a la misma temperatu
ra y se enfrió de nuevo en baño de hielo. Bajo enfria-
miento con hielo, se añadió gota a gota a la mezcla de
reacción, una solución de 3,2 g de yoduro de metilo en
20 ml de DMF, y se agitó durante 3 horas a temperatura
10 ambiente una vez concluida la reacción exotérmica. La
mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua y se ex-
trajo tres veces con 50 ml de cloroformo cada vez. El
extracto se lavó con agua y se secó. El cloroformo se
separó por destilación y el aceite amarillento pálido
15 obtenido se purificó mediante cromatografía en columna
de gel de sílice (disolvente de elución: mezcla de n-ha
xano-benceno) y se recristalizó en éter isopropílico y
posteriormente en metanol, obteniéndose 3,2 g de 2-(3-es
tilben)propionitrilo, punto de fusión 71-72°C; láminas
20 finas incoloras.

ácido 2-(3-estilben)propiónico (5)

Una mezcla de 2,4 g de 2-(3-estilben)propioni
trilo, 6 g de hidróxido de potasio, 15 ml de agua y 25
ml de dioxano, se calentó a reflujo durante 10 horas con
25 agitación. Después de evaporar el dioxano azeotrópicamen

te con 100 ml de agua, se añadieron a la mezcla de reac
30 ml de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo dos
veces con 50 ml de cloroformo cada una. El extracto se
lavó con agua y se secó. El cloroformo se destiló pro-
5 porcionando el precipitado cristalino pretendido, que
se recristalizó en ciclohexano obteniéndose en forma de
agujas incoloras, 1,8 g de ácido 2-(3-estilben)propio-
nico; punto de fusión 121-122°C. Análisis $C_{17}H_{16}O_2$ Cal-
culado: C, 80,92%; H, 6,39%. Encontrado: C, 80,75%;
10 H, 6,44%.

Ejemplo 16

3-estilbenacetotiomorfolida

Una mezcla de 22,2 g de 3-acetilestilbeno,
4,8 g de azufre, y 20 ml de morfolina, se calentó a re-
15 flujo durante 12 horas. Después de eliminar morfolina,
el aceite amarillo resultante se recristalizó en eta-
nol obteniéndose 27,1 g de 3-estilbenoacetotiomorfoli-
da, punto de fusión 105-107°C.

ácido 3-estilbenacético (1)

20 Se mezcló una solución de 60 g de hidróxido
de sodio en 80 ml de agua y 120 ml de metanol, con
22,6 g de 3-estilbenacetotiomorfolida. La mezcla se ca-
lentó a reflujo durante 8 horas, seguido de acidifica-
ción con ácido clorhídrico 2N, precipitándose un polvo
25 amarillo pálido que se extrajo con éter etílico. La so

lución etérea se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato cálcico anhidro, y se concentró, obteniéndose un sólido de color amarillo pálido, que se recrystalizó en benceno dando 13,6 g de ácido 3-estilben-acético, punto de fusión 183-184°C.

Ejemplo 17

ácido 2 -metil-3-estilbenacético (2)

Una mezcla de 5,6 g de 3-acetil-2 -metilestilbeno, 1,2 g de azufre y 5 ml de morfolina, se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de eliminar la morfolina, se añadió una solución de 2 ml de ácido sulfúrico en 2 ml de agua y 8 ml de ácido acético, al aceite pardo oscuro resultante. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, después se mezcló con 100 ml de agua seguido de extracción con benceno. La solución bencénica se lavó con agua y después se extrajo con solución acuosa de hidróxido de potasio al 10%. La solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y entonces se extrajo con éter etílico. La solución etérea se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato cálcico anhidro y se concentró obteniéndose un aceite amarillo, que se recrystalizó en éter isopropílico dando 3,6 g de ácido 2 -metil-3-estilbenacético, punto de fusión 119°C. Análisis $C_{17}H_{16}O_2$, Calculado: C, 80,92%; H, 6,39%. Encontrado: C, 80,78%; H, 6,46%

Ejemplo 18

Acido 4 -etil-3-estilbenacético (4)

Mediante el procedimiento indicado en el Ejem
17, se convirtió el 3-acetil-4 -etilestilbeno en ácido
5 4 -etil-3-estilbenacético; punto de fusión 189°C. Análi-
sis $C_{18}H_{18}O_2$, Calculado: C, 81,17%; H, 6,81%. Encontrado:
C, 81,28%; H, 6,75%

Ejemplo 19

3-estilbenacetato de metilo (17)

10. A una suspensión de 9,0 g de ácido 3-estilbena
cético en 50 ml de metanol, se añadieron gota a gota 5 ml
de cloruro de tionilo, con agitación, a 0°C. La mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora,
se calentó a reflujo durante otra hora, y después se con-
15 centró a presión reducida obteniéndose un sólido de color
amarillo pálido, que se disolvió en benceno, se lavó con
solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, sucesi-
vamente, y se secó sobre sulfato cálcico anhidro. Se eva-
poró el disolvente obteniéndose un sólido, que se recrís-
20 talizó en metanol dando 8,7 g de 3-estilbenacetato de me-
tilo; punto de fusión 82°C. Análisis $C_{17}H_{16}O_2$. Calculado:
C, 80,92%; H, 6,39%. Encontrado: C, 80,86%; H, 6,42%.

2-(3-estilben)propionato de metilo (19)

A una suspensión de 8,4 g de 3-estilbenacetato
25 de metilo y 1,3 g de hidruro de sodio (dispersión en

aceite mineral aproximadamente al 60%) en 70 ml de éter
etílico, se añadieron gota a gota, 25 ml de triamida hexa-
xametilfosfórica, con agitación, a 0°C durante un perio-
do de 40 minutos. La mezcla de reacción se hizo de co-
5 color rojo oscuro, con desprendimiento de hidrógeno. Una
vez cesó el desprendimiento, la mezcla de reacción se
calentó a reflujo durante 30 minutos, y después se tra-
tó con 4,7 g de yodometano con agitación, a 0°C durante
3 horas. A la mezcla resultante, de color amarillo pálido,
10 do, se añadieron 100 ml de agua helada y se continuó
por extracción con éter etílico. La solución etérea se
lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó
sobre sulfato cálcico anhidro y se concentró, obtenién-
dose un aceite de color amarillo que se cromatografió
15 en una columna de gel de sílice con n-hexano - clorofor-
mo (1:1), obteniéndose 4,6 g de 2-(3-estilben)propiona-
to de metilo. Por recristalización en metanol se obtu-
vieron finas agujas casi incoloras. Punto de fusión
78 - 79°C.

20 ácido 2-(3-estilben)propiónico (5).

Una mezcla de 2,7 g de 2-(3-estilben)propiona-
to de metilo, 2,0 g de hidróxido de sodio, 10 ml de a-
gua y 20 ml de metanol, se calentó a reflujo durante 5
horas, y después se acidificó con ácido clorhídrico con-
25 centrado, seguido por extracción con éter etílico. La

5 solución etérea se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato cálcico anhidro y se concentró obteniéndose ácido 2-(3-estilben)propiónico, que se recrystalizó en éter isopropílico obteniéndose 2,2 g de agujas finas. Punto de fusión 119-120°C.

Ejemplo 20

3-estilbenacetato de etilo (18)

10 Se calentó a reflujo durante 6 horas una mezcla de 11,9 g de ácido 3-estilbenacético, 3 ml de ácido sulfúrico y 100 ml de etanol, y después se concentró hasta un volumen de 30 ml. El residuo se disolvió en éter etílico, se lavó con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato cálcico anhidro. Después de eliminar el éter, el sólido amarillo
15. resultante se recrystalizó en n-hexano, obteniéndose 11,6 g de 3-estilbenacetato de etilo, punto de fusión 38-40°C.

20 Análisis $C_{18}H_{18}O_2$, Calculado: C, 81,17%; H, 6,81%, Encontrado: C, 81,16%; H, 6,70%.

3-estirilfenilmalonato de dietilo

25 Una solución de etóxido de sodio procedente de 0,70 g de sodio y 20 ml de etanol, se añadió a una mezcla de 8,0 g de 3-estilbenacetato de etilo y 30 ml de carbonato de dietilo, con agitación, a 20°C. La mezcla

de reacción se calentó a 100-110°C. durante 3 horas con objeto de eliminar el etanol usado como disolvente y formado por condensación. Después, se destiló el carbonato de dietilo en exceso, a presión reducida, a la temperatura. Se añadió al residuo una solución de 5 ml de ácido acético en 50 ml de agua con hielo, seguido de extracción con éter etílico. La solución etérea se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato cálcico anhidro, y se concentró obteniéndose un aceite amarillo, que se cromatógrafió sobre una columna de gel de sílice con cloroformo, obteniéndose 7,1 g de 3-estirilfenilmalonato de dietilo puro, en forma de un aceite de color amarillo pálido.

15 Etil(3-estirilfenil)malonato de dietilo

Una solución de 6,8 g de 3-estirilfenilmalonato de dietilo en 30 ml de etanol, se añadió a una solución de etóxido de sodio procedente de 0,46 g de sodio y 50 ml de etanol, con agitación, a 20°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y se enfrió. Se añadió a la mezcla una solución de 3 ml de yodoetano en 10 ml de etanol, con agitación, a 20°C, se calentó a reflujo durante 6 horas, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en éter etílico, se lavó con solución acuosa de hidróxido sódico al 10% y solución saturada de

cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato cálcico anhidro. Por evaporación del éter se obtuvieron 6,7 g de etil(3-estirilfenil)malonato de dietilo en forma de un aceite amarillo.

5 ácido 2-(3-estilben)butírico (16)

Se añadió una solución de 20 g de hidróxido de potasio en 20 ml de agua y 20 ml de etanol, a 6,0 g de etil(3-estirilfenil)malonato de dietilo y se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con 200 ml de ácido sulfúrico al 20% y se calentó a reflujo durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se extrajo con éter etílico y la solución etérea se lavó con agua y se secó. La evaporación del éter proporcionó un precipitado. El precipitado se
10
15
re cristalizó en n-hexano obteniéndose 2,1 g de ácido 2-(3-estilben)butírico, punto de fusión 110-112°C. Análisis $C_{18}H_{18}O_2$, Calculado: C, 81,17%; H, 6,81%. Encontrado: C, 80,99%; H, 6,73%.

Ejemplo 21

20 De modo semejante al descrito en el Ejemplo 1 pueden ser preparados:

- ácido 2-(3-estilben)propiónico (5),
ácido 2-(4-metoxi-3-estilben)propiónico (10),
ácido 2-(3-cloro-3-estilben)propiónico (11),
25 ácido 2-(4-cloro-3-estilben)propiónico (12),

ácido 2-(2 ,6 -dicloro-3-estilben)propiónico (13)
ácido 2-(4 -fluoro-3-estilben)propiónico (14)
ácido 2-(3 -trifluorometil-3-estilben)propiónico (15), y
ácido 2-(3-estilben)butírico (16).

5

Ejemplo 22

Del mismo modo descrito en los Ejemplos 3 ó 10
puede ser preparado el ácido 2-(3-estilben)butírico (16).

Ejemplo 23

10 Del mismo modo descrito en el Ejemplo 14, o en
los Ejemplos 14 y 15 pueden ser preparados:

ácido 3-estilbenacético (1),
ácido 2 -metil-3-estilbenacético (2),
ácido 4 -etil-3-estilbenacético (4),
ácido 2-(2 -metil-3-estilben)propiónico (6),
15 ácido 2-(4 -metil-3-estilben)propiónico (7),
ácido 2-(2 ,5 -dimetil-3-estilben)propiónico (8),
ácido 2-(4 -etil-3-estilben)propiónico (9),
ácido 2-(4 -metoxi-3-estilben)propiónico (10),
ácido 2-(3 -cloro-3-estilben)propiónico (11),
20 ácido 2-(4 -cloro-3-estilben)propiónico (12),
ácido 2-(2 ,6 -dicloro-3-estilben)propiónico (13),
ácido 2-(4 -fluoro-3-estilben)propiónico (14),
ácido 2-(3 -trifluorometil-3-estilben)propiónico (15), y
ácido 2-(3-estilben)butírico (16).

25

Ejemplo 24

Del mismo modo descrito en los Ejemplos 16 ó 17 puede ser preparado el ácido 4 -metil-3-estilbenacético (3).

Ejemplo 25.

5 Del mismo descrito en el Ejemplo 19 pueden ser preparados:

- ácido 2-(2 -metil-3-estilben)propiónico (6),
- ácido 2-(4 -metil-3-estilben)propiónico (7),
- ácido 2-(2 ,5 -dimetil-3-estilben)propiónico (8),
- 10 ácido 2-(4 -etil-3-estilben)propiónico (9),
- ácido 2-(4 -metoxi-3-estilben)propiónico (10),
- ácido 2-(3 -cloro-3-estilben)propiónico (11),
- ácido 2-(4 -cloro-3-estilben)propiónico (12),
- ácido 2-(2 ,6 -dicloro-3-estilben)propiónico (13),
- 15 ácido 2-(4 -fluoro-3-estilben)propiónico (14),
- ácido 2-(3 -trifluorometil-3-estilben)propiónico (15), y
- ácido 2-(3-estilben)butírico (16).

Ejemplo 26

20 Del mismo modo descrito en el Ejemplo 20 pueden ser preparados:

- ácido 2-(3-estilben)propiónico (5),
- ácido 2-(2 -metil-3-estilben)propiónico (6),
- ácido 2-(4 -metil-3-estilben)propiónico (7),
- ácido 2-(2 ,5 -dimetil-3-estilben)propiónico (8),
- 25 ácido 2 (4 -etil-3-estilben)propiónico (9),

ácido 2-(4 -metoxi-3-estilben)propiónico (10),
ácido 2-(3 -cloro-3-estilben)propiónico (11),
ácido 2-(4 -cloro-3-estilben)propiónico (12),
ácido 2-(2 ,6 -dicloro-3-estilben)propiónico (13),
5 ácido 2-(4 -fluoro-3-estilben)propiónico (14), y
ácido 2-(3 -trifluorometil-3-estilben)propiónico (15).

Ejemplo A

La toxicidad aguda aproximada de los compues-
tos de la presente invención fue ensayada en cada gru-
10 po de tres ratones macho de raza DDY que pesaban de
22 a 24 g. Se administró a los ratones por vía oral
1000 mg/Kg de los compuestos en forma de suspensiones
en solución de CMC al 0,5%. Después de 2 días desde la
administración no se observó mortalidad para la totali-
15 dad de los compuestos de ensayo.

Además, más precisamente, se investigó la to-
xicidad aguda del ácido 2-(3-estilbeno)propiónico y
del Ibuprofen en cada grupo de diez ratones macho de
raza DDY. Después de 7 días desde la administración si-
20 milar a diversas dosis (800-3000 mg/Kg), fueron calcu-
lados los valores de la DL_{50} a partir de la mortalidad
obtenida, mediante el método de Litchfield y Wilcoxon
(J. Pharmacol. Exptl. Therap., 96, 99 (1949)) y son
los siguientes:

25

Compuesto	DL ₅₀ (mg/Kg)
ácido 2-(3-estilbeno)propiónico	2152
Ibuprofen	1100

Ejemplo B

- 5 Se ensayo la acción antiinflamatoria median-
te el método de Winter y otros (J. Pharmacol. Exptl.
Therap., 141, 369 (1963)) con ligeras modificaciones.
Ratas macho Wistar de 6 semanas (6 ratas por grupo)
fueron inyectadas en la superficie plantar de la pata
10 trasera izquierda con 0,1 ml de solución estéril de ca-
rragenina al 1%. Los compuestos de ensayo suspendidos
en una solución que contenía 0,5% de CMC, 0,1% de Tween
80 y 0,9% de cloruro de sodio, fueron administrados por
via oral una hora antes de la inyección de carragenina.
15. Como control, la solución anterior fue administrada del
mismo modo. Hasta seis horas después de la inyección de
carragenina, los volúmenes de las patas fueron medidos
mediante pletimografía a intervalos de una hora. Los vo-
lúmenes de los edemas fueron determinados por diferen-
20 cia entre los volúmenes de las patas antes y después de
la inyección de carragenina. Los tantos por ciento de
inhibición de los compuestos de ensayo sobre el edema
de la carragenina, fueron calculados a partir del área
obtenida por pletimografía, de los volúmenes de los e-
25 demas. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 3

Tabla 3. Efecto inhibitor sobre el Edema inducido por Carrageenina en Ratas.

Compuesto	dosis (mg/Kg)	inhibición (%)
Nº		
5	20	14,1
(5)	40	37,1
	80	56,4
	100	60,8
10	100	29,8
(6)	100	26,0
(10)	100	23,6
15	20	15,7
	40	33,5
	80	40,0

20

Ejemplo C

Se investigó la acción mediante el ensayo de retorcimiento con ácido acético de Koster y otros (Fed. Proc. 18, 412 (1959)) con ligeras modificaciones. Se usaron en cada grupo diez ratones macho de raza DDY que pesaban 20-24 g. Los compuestos de ensayo fueron adminis

25.

trados por via oral en forma de suspensión en una solución al 0,5% de CMC, y 30 minutos más tarde se inyectó por via intraperitoneal una solución de ácido acético al 0,7% (70 mg/Kg). Después de cinco minutos desde la inyección del ácido, se contó el número total de retorcimientos por animal durante 10 minutos. La acción analgésica se expresó como tanto por ciento de inhibición y cada DE₅₀ fué calculada mediante el método de Litchfield y Wilcoxon. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 4.

Tabla 4

Efecto inhibitor sobre el número de retorcimientos en el ratón mediante inyección de ácido acético

Compuesto	dosis (mg/Kg)	inhición (%)	DE ₅₀
15	Na		
	50	16,8	
(5)	100	36,3	130
	200	71,8	
20	50	15,9	
(6)	100	31,2	160
	200	60,1	
25	50	8,7	
(7)	100	28,2	195

Compuesto	dosis (mg/Kg)	inhición (%)	DE ₅₀
Nº			
	200	48,5	
5	50	6,0	
(10)	100	24,2	193
	200	51,7	
	50	11,5	
10	100	24,6	
	200	30,3	
	50	19,5	
(12)	100	29,8	
15	200	44,2	
	50	19,5	
(13)	100	33,0	
	200	42,0	
20	100	29,1	
	200	36,3	300
	300	48,2	
	400*	89,3	
25			

14.7.75

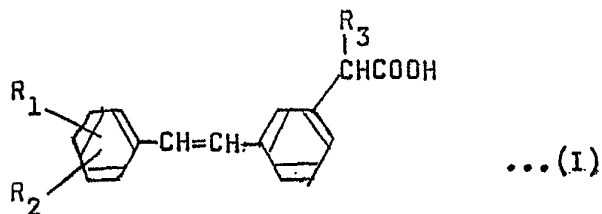
5 *A. una dosis de 400 mg/Kg de Ibuprofen, se observó una ataxia significativa en el ratón, mientras que tales efectos secundarios indeseables no fueron observados a dosis de 400 mg/Kg y 1000 mg/Kg del compuesto (5).

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Japón, el 16 de Julio de 1974, bajo el número 81299/74, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

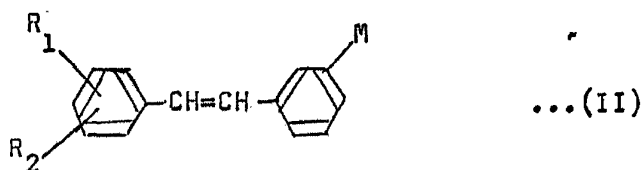
15 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20 1ª.- Un procedimiento que prepara nuevos derivados de estilbeno representados mediante la fórmula
25 general (I)



5

en la que R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, alcohilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o haloalcoholo, y R_3 es hidrógeno o alcoholo inferior, que comprende hidrolizar los compuestos representados mediante la fórmula general (II)



15

en la que R_1 y R_2 son como se ha definido anteriormente y M es $-HC(R_3)CN$, en donde R_3 es como se ha definido anteriormente, $-CH_2C(S)B$, en donde B es amino, $-HC(R_3)COOA$, en la que R_3 es como se ha definido anteriormente y A es alcoholo, o $-C(R_3)(COOA)_2$ en donde R_3 y A son como se ha definido anteriormente, en agua, un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, en presencia de ácido o álcali, y descarboxilar después cuando M es $-C(R_3)(COOA)_2$.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno hidrógeno.

14.7.75.

3a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, en donde R₁ es metilo, y R₂ y R₃ son cada uno hidrógeno.

5 4a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, en donde R₁ es etilo, y R₂ y R₃ son cada uno hidrógeno.

5a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, en donde R₃ es metilo, y R₁ y R₂ son cada uno hidrógeno.

10 6a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a en donde R₁ y R₃ son cada uno metilo, y R₂ es hidrógeno.

7a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, en donde R₁, R₂ y R₃ son cada uno metilo.

15 8a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, en donde R₁ es etilo, R₃ es metilo y R₂ es hidrógeno.

20 9a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, en donde R₁ es metoxi, R₃ es metilo y R₂ es hidrógeno.

10a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, en donde R₁ es cloro, R₃ es metilo y R₂ es hidrógeno.

11a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, en donde R₁ y R₂ son cada uno cloro, y R₃ es metilo.

25 12a.- Un procedimiento según la reivindicación

1ª, en donde R_1 es fluoro R_3 es metilo y R_2 es hidrógeno.

5 13ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde R_1 es trifluoremtilo, R_3 es metilo y R_2 es hidrógeno.

14ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde R_3 es etilo, y R_1 y R_2 son cada uno hidrógeno.

10 15ª.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados de estilbena.

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

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

15.

Madrid,

21 JUL. 1975

P.A.

Alberio de
Por Poder.

20

25

14.7.75
LAC