

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial. Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.



ESPAÑA

18 ES 21 23	NUMERO 476224	19 A1
	FECHA DE PRESENTACION 21 DIC. 1978	

(RAN 4060/91)

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 78.751 11590/78	32 FECHA 22 Diciembre 1.977 10 Noviembre 1.978	33 PAIS Luxemburgo Suiza
--	--	------------------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE ESTILBENO"

71 SOLICITANTE (S)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza.)

78 INVENTOR (ES)

Sr. Peter Loeliger

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

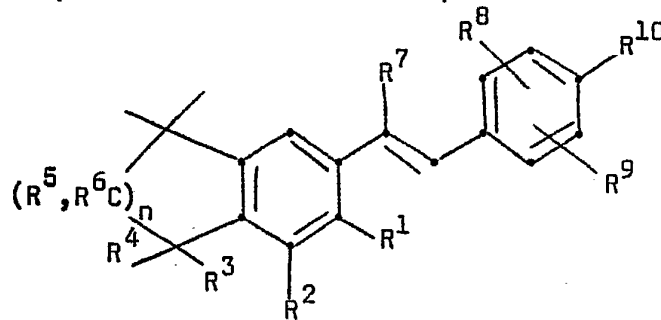
BAD ORIGINAL

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de estilbena. Más particularmente el invento se refiere a derivados de estilbena, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen. El invento se refiere también a los intermediarios que se producen en dicho procedimiento.

Los derivados de estilbena proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general

10.



(I)

15.

en donde

n tiene un valor de 1 o 2 y, cuando n tiene un valor de 1,

R¹ y R² representan hidrógeno, alcoxilo inferior o halógeno, o

20.

cuando n tiene un valor de 2,

R¹ representa hidrógeno, alcoxilo inferior o halógeno y

R² representa hidrógeno;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa hidrógeno o alquilo inferior;

25.

R⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo;

- R^8 y R^9 representan hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y
- R^{10} representa un grupo de la fórmula $-(CH=CR^{19})_m$ R^{11} , en la que m tiene un valor de cero o 1
5. y R^{11} representa un grupo de la fórmula
- $$\begin{array}{ccc} R^{12} & & O \\ | & & || \\ -CH-R^{13} & \text{o} & -C-R^{15} \end{array}$$
- o el grupo 2-oxazolinílico, o, cuando m tiene un valor de 1, representa también
10. hidrógeno;
- R^{12} representa hidrógeno o alquilo inferior;
- R^{13} representa hidrógeno, alquilo inferior o un grupo de la fórmula $-N(R^{17}, R^{18})$ o $-OR^{14}$;
- R^{14} representa hidrógeno, alquilo inferior o alcanoilo;
15. R^{15} representa hidrógeno, alquilo inferior o un grupo de la fórmula $-OR^{16}$ o $-(CH_2)_p N(R^{17}, R^{18})$;
- R^{16} representa hidrógeno, alquilo inferior,
20. hidroxi-alquilo inferior, arilo, arilo substituido, aralquilo o aralquilo substituido en la porción arílica;
- R^{17} y R^{18} representa hidrógeno o alquilo inferior o
25. R^{17} y R^{18} junto con el átomo de nitrógeno al que

están enlazados representan un grupo heterocíclico;

R^{19} representa hidrógeno o alquilo inferior y

p tiene un valor de cero, 1, 2 o 3;

5.

así como cetales de compuestos de la fórmula I en donde R^{11} representa un grupo de la fórmula $-C(O)R^{15}$ y R^{15} representa hidrógeno o alquilo inferior,

y las sales de compuestos de la fórmula I.

10.

Tal como se utiliza en esta descripción el término "inferior" significa que los grupos así calificados contienen 6 átomos de carbono a lo sumo.

15.

Los grupos de alquilo y alcoxilo pueden ser de cadena lineal o de cadena ramificada, siendo ejemplos de grupos de alquilo los grupos de metilo, etilo, isopropilo y 2-metilpropilo y siendo ejemplos de grupos de alcoxilo los grupos de metoxilo, etoxilo e isopropoxilo. Los grupos de alcanilo se derivan, por ejemplo, de ácido acético, ácido propiónico o ácido pivalico, o también de un ácido

20.

carboxílico superior conteniendo a lo sumo 20 átomos de carbono (por ejemplo ácido palmítico o ácido esteárico). El grupo fenílico es un grupo arílico preferido. Ejemplos de grupos arílicos substituidos son grupos de hidroxil-, nitro- y halo-fenilo. El grupo de bencilo es un grupo de aralquilo

25.

preferido. Ejemplos de grupos heterocíclicos designados por

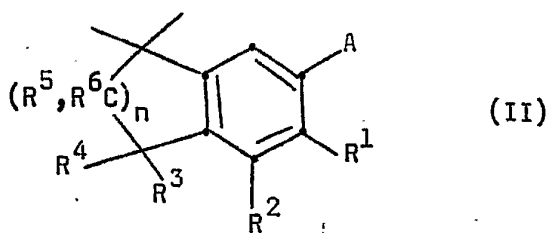
- $\text{N}(\text{R}^{17}, \text{R}^{18})$ son anillos heterocíclicos conteniendo nitrógeno heptagonales o hexagonales que pueden contener un átomo de oxígeno o de azufre o un átomo de nitrógeno adicional (por ejemplo los grupos de piperidino, piperacino, morfolino, tiamorfolino y pirrolidino). Ejemplos de cetales son cetales de di(alquilo inferior) les y cetales de alquileno inferior. El grupo oxazolinílico puede estar substituido por uno o dos grupos de alquilo inferior. Entre los átomos de halógeno se prefiere el cloro y el bromo.
- 5.
10. Una clase preferida de compuestos de la fórmula I anterior comprende aquellos en donde, cuando n tiene un valor de 1, R^1 y R^2 representan hidrógeno, alcóxilo inferior o halógeno, o, cuando n tiene un valor de 2, R^1 representa hidrógeno, alcóxilo inferior o halógeno y R^2 representa hidrógeno, R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan hidrógeno o alquilo inferior; R^7 representa hidrógeno, metilo o etilo; R^8 y R^9 representan hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y R^{10} representa hidroximetilo, alcóximetilo, alcanciloximetilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, formilo, alquilendioximetilo, alcancilo, carbamoilo, amino(alquilo inferior) carbamoilo, di(alquilo inferior) carbamoilo, N-heterociclilcarbonilo o 2-oxazolinilo. Además, se prefieren los compuestos de la fórmula I en donde n tiene un valor de 2, ya que son compuestos de la fórmula I en donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^8 y R^9 representan hidrógeno y R^3 , R^4 y R^7 representan metilo. Una clase preferida
- 15.
- 20.
- 25.

adicional de compuestos de la fórmula I comprende aquella en donde R^{10} representa un grupo de la fórmula $-(CH=CH)_m R^{11}$, especialmente cuando m tiene un valor de cero y, además, cuando R^{11} representa alcóxicarbonilo inferior, alquilarbamoilo inferior, alcóximetilo inferior o alcanciloximetilo inferior.

5.

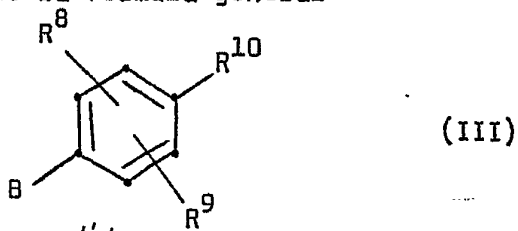
De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento los derivados de estilbena antes citados (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



15.

con un compuesto de la fórmula general



20.

en donde

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}$ y n tiene el significado antes indicado, y o bien

25.

5. A representa un grupo de triarilfosfonioalquilo de la fórmula $R-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}\text{H}-\text{P}[\text{Q}]_3^{\oplus}$ y \ominus , en donde R representa un átomo de hidrógeno o el grupo de metilo o etilo, Q representa un grupo de arilo e Y representa el anión de un ácido orgánico o inorgánico, y
- B representa el grupo de formilo;
o bien
10. A representa el grupo de formilo, acetilo o propionilo y
- B representa un grupo de dialcoxifosfinilalquilo de la fórmula $R-\overset{|}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{H}-\text{P}[\text{Z}]_2$, en donde R tiene el significado antes indicado y Z representa un grupo de alcoxilo inferior;
15. para obtener un compuesto de la fórmula I y, si se desea, modificando funcionalmente el grupo R^{10} ,

- Los grupos arílicos designados con Q en los grupos de triarilfosfonioalquilo antes citados incluyen todos los grupos arílicos generalmente conocidos, pero especialmente grupos arílicos mononucleares tal como fenilo, fenilo alquilo-inferior-substituido o fenilo alcoxilo inferior-substituido (por ejemplo tolilo, xililo, mesitilo y p-metoxifenilo). Entre los aniones de ácido inorgánico designados con Y se prefieren los iones de cloruro, bromuro e
20. hidrosulfato y entre los aniones de ácido orgánico se prefie-
- 25.

re el ión de tosiloxilo.

- Los grupos de alcoxilo designados con Z en los grupos de dialquilfosfinilalquilo antes citados son, de preferencia, grupos de alcoxilo inferior (por ejemplo grupos de alcoxilo conteniendo 1 a 6 átomos de carbono, tal como los grupos de metoxilo y etoxilo).
- 5.

- Los materiales de partida de la fórmula II, en tanto que su preparación no sea conocida o se describa mas adelante, pueden prepararse siguiendo métodos conocidos o en modo análogo a los métodos que se describen mas adelante.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula II, en donde A representa un grupo de formilo, acetilo o propionilo y R¹ y R² representan hidrógeno [compuestos oxo de la fórmula II] pueden prepararse, por ejemplo, sometiendo a acilación un derivado de indano, que esté sustituido en el anillo ciclopenténico correspondiente al compuesto deseado de la fórmula I, o un derivado de tetrahidronaftaleno, que esté sustituido en el anillo ciclohexénico correspondiente al compuesto deseado de la fórmula I. Esta acilación puede llevarse a cabo, por ejemplo, en presencia de un ácido Lewis.
- 15.
- 20.

- Los agentes acilantes apropiados son formaldehído/ácido clorhídrico, haluros de acetilo (por ejemplo cloruro de acetilo) y haluros de propionilo (por ejemplo cloruro de propionilo). Los ácidos Lewis preferidos son
- 25.

- los haluros de aluminio tal como tricloruro de aluminio. La acilación se lleva a cabo, convenientemente, en un disolvente, tal como nitrobenzono o un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno. La acilación se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre 0°C y alrededor de +5°C.
- 5.

- De conformidad con el presente invento se hace reaccionar un compuesto oxo de la fórmula II, en donde R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, con un fosfonato de la fórmula III en donde B representa un grupo de dialcoxifosfinilalquilo para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R^1 y R^2 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno.
- 10.

- Las sales de fosfonio de la fórmula II en donde A representa un grupo de l-(triarilfosfonio)-(metilo o etilo o propilo) requerido para la reacción con un aldehído de la fórmula III en donde B representa un grupo oxo pueden prepararse, por ejemplo, como sigue:
- 15.

- Se reduce un compuesto oxo antes citado de la fórmula II, en donde R^1 y R^2 representa hidrógeno, para obtener un alcohol correspondiente, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y alrededor de +5°C, utilizando un hidruro de metal complejo (por ejemplo borohidruro sódico en un alcohol o hidruro de litio-aluminio en un éter, tetrahidrofurano o dioxano). El alcohol resultante se haloge-
- 20.
- 25.

na subsiguientemente en presencia de una base amínica (por ejemplo piridina) utilizando un agente halogenante habitual (por ejemplo oxiclórico de fósforo o tribromuro de fósforo).

Luego se hace reaccionar el haluro obtenido con triarilfos-

5. fina en un disolvente, de preferencia trifenilfosfina en tolueno o xileno, para obtener una sal de fosfonio deseada de la fórmula II.

Los compuestos oxo y las sales de fosfonio de la fórmula II, en donde R^1 y R^2 representan alcoxilo o haló-

10. geno, pueden prepararse, por ejemplo, convirtiendo un fenol correspondiente en forma de por sí conocida en un disolvente alcoxi-sustituido correspondiente de la fórmula II mediante tratamiento con un agente halquilante (por ejemplo un haluro de alquilo inferior o un alcohol inferior en presencia de un agente ácido).

15.

Los fenoles antes citados pueden obtenerse, por ejemplo, como sigue:

Un compuesto oxo de la fórmula II, en donde R^1 y R^2 representa hidrógeno se nitra mediante tratamiento con una mezcla de ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico concentrado. El grupo nitro que se introduce, preferentemente, en la posición orto respecto al grupo de formilo, acetilo o propionilo se reduce catalíticamente en forma de por sí conocida (por ejemplo con la ayuda de níquel Raney) a grupo amínico que se sustituye por el grupo hidroxílico a través

20.

25.

de la sal de diazonio en forma conocida.

5. Cuando la sal de diazonio preparado a partir de la amina se trata en caliente con un haluro de cobre (I) se obtiene el halo-derivado correspondiente del compuesto oxo de la fórmula, II. Mediante el tratamiento de dicho halo-derivado con ácido nítrico es posible introducir, en la posición meta con respecto al grupo de formilo, acetilo o propionilo, un grupo nitro que, asimismo, puede sustituirse en la forma previamente descrita por el grupo hidroxílico
10. o un átomo de halógeno. Con la conversión del grupo hidroxílico en un grupo alcoxílico pueden obtenerse, si se desea, cetonas de la fórmula II que comporten una sustitución similar o mixta.

15. Si se desea un átomo de halógeno presente en el núcleo aromático puede separarse mediante reducción en forma de por sí conocida..

20. Los compuestos de la fórmula III, en donde B representa el grupo de formilo, pueden prepararse a partir de derivados fenílicos que estén nitro-sustituídos en la posición 1, en la forma descrita en Chem. Berichten 102 (1969), párgs. 2502-2507. Asimismo pueden prepararse reduciendo un derivado de fenilo p-carboxi-sustituído correspondiente. La reducción del grupo carboxílico a grupo formílico puede llevarse a cabo, por ejemplo, con hidruro diisobutilaluminico.
- 25.

- Los compuestos de la fórmula III en donde B representa un grupo de dialcoxifosfinilmetilo pueden prepararse a partir de los compuestos antes citados de la fórmula III en donde B representa el grupo de formilo convirtiendo
5. el grupo de formilo con el empleo de un hidruro metálico (por ejemplo borohidruro sódico) en el grupo hidroximetílico, halogenando el grupo hidroximetílico utilizando un agente halogenante habitual (por ejemplo tricloruro de fósforo) y haciendo reaccionar el grupo halometílico resultante con un
10. trialquilfosfito, especialmente trietilfosfito, para obtener un fosfonato deseado de la fórmula III.

- Un compuesto de la fórmula III, en donde B representa el grupo de formilo o un grupo de dialcoxifosfinilmetilo puede prepararse halogenando un derivado fenílico correspondiente que esté metil-sustituido en la posición 1 y haciendo reaccionar el derivado halometílico resultante con un
15. trialquilfosfito o hidrolizando dicho derivado halometílico al derivado hidroximetílico y oxidando éste mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo dióxido de
20. manganeso).

- La reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III, de conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento puede llevarse a cabo según los métodos conocidos de la
25. reacción de Wittig o la reacción de Horner. En calidad de mate-

riales de partida se utiliza, de preferencia, aquellos compuestos de la fórmula III en donde R^{10} representa un grupo que no sea reactivo frente a fosforanos tal como, en particular, el grupo de formilo.

5. La modificación funcional de un grupo R^{10} , asimismo, de conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento, puede comprender, por ejemplo, la conversión del grupo carboxílico en una sal, un éster, una amida, un derivado oxalínico o en el grupo hidroximetílico que puede esterificarse o esterificarse subsiguientemente. Otra modificación funcional comprende la saponificación de un éster de ácido carboxílico o su reducción al grupo hidroximetílico. El grupo hidroximetílico puede oxidarse también para formar el grupo formílico. Los compuestos de la fórmula I que
10. contienen un grupo formílico pueden convertirse, por ejemplo por medio de una reacción de Wittig, en compuestos de la fórmula I en donde R^{10} representa un grupo de la fórmula $-(CH=CR^{19})_m R^{11}$ en donde m tiene un valor de 1, R^{19} representa hidrógeno o alquilo y R^{11} representa alcoximetilo, alcaniloximetilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, o alquilo. Todas estas modificaciones funcionales pueden llevarse a cabo según métodos de por sí conocidos.
15. 20.

25. En el caso de la reacción de Wittig los materiales de partida se hacen reaccionar entre sí en presencia de un agente aceptor de ácido, por ejemplo en presencia de

una base fuerte tal como butil-litio, hidruro sódico o la sal sódica de sulfóxido de dimetilo, pero de preferencia en presencia de un óxido de etileno que se sustituye, opcionalmente, por alquilo inferior tal como óxido de 1,2-butileno, si se desea en un disolvente (por ejemplo un éter, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano o un hidrocarburo aromático tal como benceno) a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

10. En el caso de la reacción de Horner los materiales de partida se hacen reaccionar entre sí en presencia de una base y, de preferencia, en presencia de un disolvente orgánico inerte; por ejemplo en presencia de hidruro sódico en benceno, tolueno, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxialcano o en presencia de un alcoholato sódico en un alcohol (por ejemplo metilato sódico en metanol) a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.

20. En ciertos casos se ha encontrado conveniente llevar a cabo las reacciones antes citadas in situ, o sea haciendo reaccionar los materiales de partida entre sí sin aislar la sal de fosfonio o fosfonato en cuestión del medio en que se prepara.

25. Un ácido carboxílico de la fórmula I puede convertirse en forma de por sí conocida (por ejemplo me-

diante tratamiento con cloruro de tionilo, de preferencia en piridina o tricloruro de fósforo en tolueno) en un cloruro de ácido que puede convertirse mediante reacción con un alcohol en un éster o mediante reacción con una amina en una amida correspondiente. Las amidas pueden convertirse en aminas en forma de por sí conocida; por ejemplo mediante reducción con hidruros de metal complejos tal como hidruro de litio-aluminio.

10. Un éster de ácido carboxílico de la fórmula I puede hidrolizarse en forma de por sí conocida (por ejemplo mediante tratamiento con álcali, especialmente mediante tratamiento con hidróxido sódico o hidróxido potásico acuoso-alcohólico) a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla y luego puede amidarse el ácido carboxílico resultante a través de un haluro de ácido tal como se ha descrito anteriormente. 15. Alternativamente, un éster de ácido carboxílico de la fórmula I puede amidarse directamente tal como se describe más adelante.

20. Un éster de ácido carboxílico de la fórmula I puede convertirse, directamente, en una amida correspondiente, por ejemplo mediante tratamiento con amida lítica. El éster se trata, ventajosamente, con amida lítica a la temperatura del ambiente.

25. Un ácido carboxílico de la fórmula I puede

convertirse en un derivado oxazolínico de la fórmula I a través de un haluro mediante reacción con 2-aminoetanol o 2-amino-2-metil-1-propanol y ciclización subsiguiente.

- Un ácido carboxílico o éster de ácido carboxílico de la fórmula I puede reducirse, en forma de por sí conocida, para obtener un alcohol correspondiente de la fórmula I. La reducción se lleva a cabo, ventajosamente, utilizando un hidruro metálico o un hidruro alquil-metálico en un disolvente inerte. Los hidruros especialmente apropiados son los hidruros metálicos mixtos tal como hidruro de litio-aluminio o hidruro de bis[metoxi-etilenoxi]-sodio-aluminio. Los disolventes apropiados son, entre otros, éter, tetrahidrofurano o dioxano cuando se utiliza hidruro de litio-aluminio y éter, hexano, benceno o tolueno cuando se utiliza hidruro de diisobutilaluminio o bis[metoxi-etilenoxi]-sodio-aluminio.
- 5.
- 10.
- 15.

- Un alcohol de la fórmula I puede esterificarse con un haluro de alquilo (como yoduro de metilo), por ejemplo en presencia de una base, de preferencia hidruro sódico, en un disolvente orgánico tal como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o dimetilformamida, o en presencia de un alcoholato de metal alcalino en un alcohol, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura del ambiente.
- 20.

- Un alcohol de la fórmula I puede esterificarse mediante tratamiento con un haluro o anhídrido de
- 25.

alcanoil, convenientemente en presencia de una base (por ejemplo piridina o trietilamina) a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla.

5. Un ácido carboxílico de la fórmula I forma sales con bases, especialmente con hidróxidos de metal alcalino y de preferencia con hidróxido sódico o hidróxido potásico.

10. Los compuestos de la fórmula I aparecen predominantemente en la forma trans. Los isómeros cis que pueden obtenerse pueden separarse o isomerizarse para convertirlos en isómeros trans en forma de por sí conocida cuando se desee.

15. Los derivados de estilbena proporcionados por el presente invento son farmacodinámicamente valiosos. Pueden utilizarse para la terapéutica tópica y sistémica de neoplasmas benignos y malignos y de lesiones premalignas así como para la profilaxis sistémica u tópica de dichas afecciones.

20. Los presentes derivados de estilbena son apropiados también para la terapéutica tópica y sistémica de acné, psoriasis y otras dermatosis acompañadas de una cornificación intensificada o patológicamente alterada, así como de afecciones dermatológicas inflamatorias y alérgicas.
25. Además pueden utilizarse para el control de enfermedades

de las membranas mucosas asociadas con alteraciones inflamatorias o degenerativas o metaplasticas.

5. En comparación con los retinoides conocidos los derivados de estilbena proporcionados por este invento se caracterizan en que son activos en cantidades extraordinariamente pequeñas.

10. Es notable la actividad inhibidora de tumores de los presentes derivados de estilbena. En la prueba del papiloma en ratones remiten tumores inducidos con dimetilbenzantraceno y aceite de crotón. En el caso de la administración intraperitoneal de éster etílico de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico el diámetro del papiloma decrece en el curso de 2 semanas en el 75% con una dosis de 0,2 mg/kg/semana, en el 56% con una dosis de 0,1 mg/kg/semana y en el 48% con una dosis de 0,05 mg/kg/semana.

15. En el caso de administración oral de éster etílico de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico a ratones el diámetro de tumores inducidos decrece en el curso de 2 semanas (5 dosis individuales/semana) en el 63% con una dosis de 0,4 mg (5 x 0,08 mg)/kg/semana, en el 48% con una dosis de 0,2 mg (5 x 0,04 mg)/kg/semana y en el 37% con una dosis de 0,05 mg (5 x 0,01 mg/kg/semana).

20.

25. Los derivados de estilbena proporcionados por el presente invento pueden utilizarse también para el

tratamiento oral de enfermedades reumáticas, especialmente las de tipo inflamatorio o degenerativo que atacan las articulaciones, músculos, tendones y otras partes del aparato motor. Ejemplos de estas enfermedades son artritis reumática, 5. espondilartritis anquilopóética de Bechterew, y artropatia y psoriática.

Para el tratamiento de estas enfermedades los presentes derivados de estilbena se administran por vía oral, siendo la dosificación en el caso de adultos, convenientemente, de alrededor de 0,01-1 mg/kg de peso corporal por 10. día, de preferencia de 0,05 a 0,5 mg/kg/día. Una eventual sobredosis puede manifestarse en forma de una hipervitaminosis de vitamina A que puede reconocerse fácilmente por sus síntomas (escamación de la piel, pérdida del cabello).

15. La dosificación puede administrarse en una sola dosis o en varias dosis sub-divididas.

Los derivados de estilbena proporcionados por el presente invento puede utilizarse, por consiguiente, como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material 20. de vehículo.

Los preparados farmacéuticos apropiados para administración sistémica pueden producirse, por ejemplo, adicionando un compuesto de la fórmula I o una sal respectiva, en calidad de ingrediente activo, a vehículos sólidos o 25.

líquidos, atóxicos e inertes que se utilizan convencionalmente en dichos preparados.

5. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía enteral, parenteral o tópica. Los preparados apropiados para administración enteral son, por ejemplo, pastillas, cápsulas, grageas, jarabes, suspensiones, soluciones y supositorios. Los preparados apropiados para administración parenteral son soluciones de infusión o inyección.

10. Las dosis en que se administran los presentes derivados de estilbena puede variar según la forma particular de dosificación y el modo de administración, así como de conformidad con las exigencias del paciente.

15. Los derivados de estilbena de este invento pueden administrarse en cantidades de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 5 mg cada día en una o mas dosis. Una forma preferida de administración comprende cápsulas conteniendo alrededor de 0,1 mg a alrededor de 1,0 mg de ingrediente activo.

20. Los preparados farmacéuticos pueden contener aditivos inertes así como farmacodinámicamente activos. Las pastillas o granulados pueden contener, por ejemplo, agentes ligantes, agentes de relleno, sustancias de vehículo o diluyentes. Las preparaciones líquidas pueden adoptar forma de, por ejemplo, soluciones estériles que sean miscibles en agua.

25. Las cápsulas pueden contener, en adición al ingrediente acti-

- vo, un agente de relleno o un agente espesante. Además pueden estar presentes también en los preparados farmacéuticos aditivos para mejorar el sabor, sustancias normalmente utilizadas como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes y agentes emulgentes, así como sales para variar la presión osmótica, tampones y otros aditivos.
- 5.

- Las sustancias de vehículo y diluyentes antes citados pueden ser de naturaleza orgánica o inorgánica; por ejemplo. agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, goma arábiga, polialquilenglicoles y similares. Un requisito previo estriba en que todos los coadyuvantes utilizados en la producción de los preparados farmacéuticos sean atóxicos.
- 10.

- Para administración tópica los preparados farmacéuticos se proporcionan, convenientemente, en forma de unguentos, tinturas, cremas, soluciones, lociones, sprays, suspensiones y similares. Se prefieren los unguentos, cremas y soluciones. Estos preparados farmacéuticos para administración tópica pueden producirse mezclando los presentes derivados de estilbena con vehículos atóxicos, inertes, sólidos o líquidos que son habituales de por sí en estos preparados y que son apropiados para administración tópica.
- 15.
- 20.

- Para la administración tópica éstos se utilizan, apropiadamente, en cantidades de 0,001% aproximadamente a 0,3% aproximadamente, de preferencia de 0,02% a 0,1% para
- 25.

soluciones, así como de 0,002% aproximadamente a 0,5% aproximadamente, de preferencia de 0,02% aproximadamente a 0,1% aproximadamente para ungüentos o cremas.

5. Los preparados farmacéuticos pueden contener un antioxidante (por ejemplo tocoferol, N-metil-gamma-tocoferamina, hidroxianisol butilado o hidroxitolueno butilado).

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

EJEMPLO-1.

10. Se adicionan 300 cc de óxido de butileno a bromuro de [1-(1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)etil]-trifenilfosfonio y 8 g de 4-etoxicarbonilbenzaldehido y luego se agitó la mezcla a 65°C durante 12 horas en una atmósfera de gas inertes. Se enfría la solución límpida resultante, se introduce en unos 500 cc de hielo/agua y se extrae dos veces con hexano. Se extrae el extracto orgánico tres veces con metanol/agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante adsorción sobre gel de sílice utilizando hexano/éter (19:1) para la elución. El
15. éster etílico de ácido p-[(E)-2-(1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)-propenil]-benzoico obtenido del eluato funde a 70°-71°C después de recristalización en éter/hexano.
- 20.

25. El bromuro de [1-(1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)etil]-trifenilfosfonio utilizado como material de partida puede prepararse, por ejemplo, como sigue:

- Se disuelven 87,8 g de cloruro de acetilo en 240 cc de nitrobenzeno. Se introduce en la solución, en porciones, 149,2 g de cloruro de aluminio. Se enfría la mezcla a 0^o-5^oC y luego se trata, a gotas mientras se refrigera bien con una solución de 195,0 g de 1,1,3,3-tetrametil-indano en 360 cc de nitrobenzeno. La temperatura no debe elevarse sobre 5^oC. Se agita la mezcla a 0^oC durante 15 horas, luego se introduce en 3 litros de hielo/agua y se extrae con éter. Se lava el extracto etéreo dos veces con una solución de hidróxido sódico 2-N y dos veces con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra, en primer lugar con un vacío de chorro de agua y luego con un alto vacío para separar el nitrobenzeno. La (1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)-metil-cetona oleosa residual hierve a 100^o-103^oC/0,5 Torr.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se tratan 2,66 g de hidruro de litio-aluminio con 40 cc de éter absoluto. Mientras se enfría a 0^o-5^oC se instilan, durante 30 minutos, 26 g de 1,1,3,3-tetrametil-5-indanil-metil-cetona. Después de 30 minutos mas se trata cuidadosamente la mezcla a gotas con 25 cc de una solución saturada de sulfato sódico. Se filtra la solución. Se lava el filtrado una vez con una solución de hidróxido sódico 1-N y dos veces con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida para separar el disolvente. El alfa-1,1,3,3-pentametil-5-in-
- 20.
- 25.

dano-metanol oleoso residual, que es uniforme según cromatografía de capa delgada [eluente: hexano]éter (80:20)/, se elabora inmediatamente como sigue;

5. Se disolvieron 24,0 g de alfa-1,1,3,3-pentametil-5-indano-metanol en 20 cc de éter absoluto y 100 cc de hexano absoluto. Después de la adición de 2 gotas de piridina se trata la solución a gotas, durante un periodo de 30 minutos, con 16,2 g de tribromuro de fósforo disuelto en 20 cc de hexano absoluto. Después de agitarse a 0°-5°C durante una hora mas, se introduce el producto en hielo/agua y se extrae exhaustivamente con éter. Se lava el extracto etéreo dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico y dos veces con una solución de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida para separar el disolvente. El 5-(1-bromoetil)-1,1,3,3-tetrametil-indano oleoso residual, que es uniforme según cromatografía de capa delgada [eluente: hexano/éter (95:5)], se elabora inmediatamente como sigue:
- 10.
- 15.

20. Se disuelven 26,3 g de trifenilfosfina en 120 cc de xileno. Se trata la solución con 30,9 g de 5-(1-bromoetil)1,1,3,3-tetrametil-indano disuelto en 60 cc de xileno. Se calienta la mezcla hasta 100°C mientras se agita y se deja a esta temperatura durante 12 horas. El bromuro de 1-(1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)-etil-trifenilfosfonio oleoso espeso que así se separa y que cristaliza después de la siembra
- 25.

funde a 151^o-156^oC después de recristalización en cloruro de metileno/tolueno (los cristales contienen 0,3 equivalentes de tolueno).

EJEMPLO 2.

5. Se disuelve en 7 cc de dimetilformamida 2,4 g de 1,1,3,3-tetrametil-5-indanil-metil-cetona y 3,4 g de ácido 4-[(dietoxifosfinil)metil]-benzoico. Se trata la solución a gotas bajo argón a la temperatura del ambiente mientras se agita con una solución de etanolato sódico (preparada a partir de 0,33 g de sodio y 7 cc de etanol) y se agita a continuación a 70^oC durante 18 horas. Se introduce sucesivamente la mezcla en hielo/agua y se extrae con éter. Se lava el extracto etéreo con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El éster etílico de ácido p-[(E)-2-(1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)propenil]-benzoico residual, un aceite pardo, se purifica mediante adsorción sobre gel de sílice utilizando hexano/éter (9:1) para la elución. El éster funde a 70^o-71^oC después de recristalización en hexano/éter.
- 10.
- 15.

20. EJEMPLO 3.

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de bromuro de [1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etil]-trifenilfosfonio y 4-etoxicarbonil-benzaldehído puede obtenerse éster etílico de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-
- 25.

-benzoico de punto de fusión 90^o-91^oC,

5. El bromuro de 1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)etil]-trifenilfosfonio utilizado como el material de partida puede prepararse, de modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftaleno a través de (5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)metil-cetona, 5,6,7,8-tetrahidro-alfa-5,5,8,8-pentametil-2-naftalen-metanol y 2-(bromoetil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftaleno.

10. EJEMPLO 4.

15. De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de bromuro de [1-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)etil]-trifenilfosfonio y 4-etoxicarbónil-benzaldehido puede obtenerse el éster etílico de ácido p-[(E)-2-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico de punto de fusión 97^o-98^oC.

20. El bromuro de [1-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,7-tetrametil-2-naftil)etil]-trifenilfosfonio utilizado como material de partida puede prepararse de modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftaleno pasando por (3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)metil-cetona, 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalen-metanol y 2-(1-bromoetil)-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftaleno.
- 25.

EJEMPLO 5.

De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de bromuro de [1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)etil]-trifenilfosfonio y 3-metil-4-etoxicarbonil-benzaldehído puede obtenerse éster etílico de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-2-metil-benzoico en forma de un aceite incoloro que es uniforme según cromatografía de capa delgada, (Rf = 0,6; hexano/éter al 15%).

10. El 3-metil-4-etoxicarbonil-benzaldehído antes citado puede prepararse a partir del ácido 4-nitro-3-metil-benzoico de modo análogo al descrito para la preparación de 3-metil-4-etoxicarbonil-benzaldehído por Huneck y col. en Chem. Ber. 102, 2502-2507 (1969).

15. EJEMPLO 6.

De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de bromuro de [1-(1,1,2,3,3-pentametil-5-indanil)etil]-trifenilfosfonio y 4-etoxicarbonil-benzaldehído puede obtenerse el éster etílico de ácido p-[(E)-2-(1,1,2,3,3-pentametil-5-indanil)propenil]-benzoico de punto de fusión 79^o-80^oC.

20. EJEMPLO 7.

De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de bromuro de [1-(7-metoxi-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)etil]-trifenilfosfonio y 4-etoxicarbonil-benzaldehído

25.

do puede obtenerse el éster etílico de ácido p-[(E)-2-(7-metoxi-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)-propenil]-benzoico de punto de fusión 72^o-73^oC.

5. El bromuro de [1-(7-metoxi-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)etil]-trifenilfosfonio utilizado como material de partida puede prepararse, por ejemplo, como sigue:

10. Se disuelven 84,3 g de (1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil-cetona (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 1) en 160 cc de ácido sulfúrico concentrado y se enfría la solución hasta -30^oC. A esta temperatura se adiciona, durante 10 minutos, el ácido nitrante preparado a partir de 40 cc de ácido nítrico concentrado y 80 cc de ácido sulfúrico concentrado. Después de completada la adición se vierte inmediatamente la pasta espesa sobre hielo y se extrae dos veces con éter. Se lava el extracto etéreo con una solución de bicarbonato sódico y una solución de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se libera de disolvente bajo presión reducida. La (6-nitro-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil-cetona separada funde a 111^o-112^oC después de recristalización en éter/hexano.

20. Se disuelven 75,8 g de (6-nitro-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil-cetona en 1500 cc de metanol y se hidrogena la solución a 45^oC durante 48 horas bajo nitrógeno con la ayuda de 20 g de níquel Raney. Se recogen 15 litros de hidrógeno. Luego se filtra la solución a través de

25.

Speedex y se separa el disolvente bajo presión reducida. La (6-amino-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metilcetona separada funde a 161^o-162^oC después de recristalización en éter/hexano.

5. Se suspenden 113,1 g de (6-amino-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metilcetona en 2260 cc de ácido clorhídrico al 20% y se enfría la suspensión hasta 0^o-5^oC. La mezcla enfriada se trata a gotas, durante 10 minutos, con una solución de 33,9 g de nitrito sódico en 115 cc de agua y se agita la solución resultante durante 30 minutos. La solución fría se introduce subsiguientemente a gotas durante un período de 2 horas, mientras se agita, en una solución de 243,2 g de cloruro de cobre (I) en 250 cc de agua y 250 cc de ácido clorhídrico concentrado, que se calienta hasta 40^o-45^oC. Luego se enfría la mezcla, se introduce en hielo-agua y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Se lava el extracto orgánico con una solución de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se libera de disolvente bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante adsorción sobre gel de sílice utilizando hexano/acetona (19:1) para la elución. La (6-cloro-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metilcetona obtenida a partir del eluato funde a 69^o-71^oC después de recristalización en hexano/éter.
- 10.
- 15.
- 20.

25. De modo análogo, a partir de (6-cloro-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metilcetona puede obtenerse (6-cloro-7-nitro-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metilcetona

de punto de fusión 119^o-120^oC, y a partir de (6-cloro-7-nitro-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil-cetona puede obtenerse (6-cloro-7-amino-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)-metil-cetona de punto de fusión 116^o-117^oC.

5. Se introducen 21,1 g de (6-cloro-7-amino-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil-cetona en 48 cc de ácido sulfúrico concentrado, y después de calentarse a 50^oC, se trata la mezcla lentamente con 140 cc de agua destilada. Después de enfriarse hasta 0^o-5^oC, se introduce a gotas en la mezcla durante un período de 45 minutos una solución de 5,5 g de nitrito sódico en 20 cc de agua. Se instila la mezcla fría resultante, mientras se agita durante un período de 2 horas, en una solución, mantenida a 70^oC, de 60 cc de agua y 60 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se enfría la mezcla,
10. luego se introduce en hielo-agua y se extrae tres veces con éter. Se lava la fase orgánica con una solución de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se libera del disolvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante adsorción sobre gel de sílice utilizando hexano/éter (19:1)
15. para la elución. La (6-cloro-7-hidroxi-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil-cetona obtenida del eluato funde a 78^o-80^oC después de recristalización en hexano/éter.
- 20.

25. Se disuelven 4,4 g de (6-cloro-7-hidroxi-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil-cetona en 10 cc de dimetilformamida. Se trata la solución primero con 1,1 g de

- hidróxido potásico (disuelto en 1,2 cc de agua) y luego con 5,5 cc de yoduro de metilo y a continuación se agita la mezcla resultante a la temperatura del ambiente durante 3 horas. Se introduce la mezcla en hielo-agua y se extrae dos veces con éter. Se lava el extracto orgánico varias veces con una solución de cloruro sódico. se seca sobre sulfato sódico y se libera de disolvente bajo presión reducida. La (6-cloro-7-metoxi-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil-cetona separada funde a 59^o-60^oC después de recristalización.
- 5.
10. Se disuelven 25 g de (6-cloro-7-metoxi-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil-cetona en unos 200 cc de metanol y, después de la adición de 10 g de trietilamina y 2,5 g de catalizador de carbón paladiado al 5%, se hidrogena la mezcla a la temperatura del ambiente. Durante un período de 5 horas se recoge 1 equivalente molar de hidrógeno. Se filtra la solución sobre Speedex. Se evapora el filtrado. Se disuelve el residuo en agua/éter y se extrae varias veces con éter. Se lava el extracto orgánico con solución de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se libera de disolvente bajo presión reducida. La (7-metoxi-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil-cetona separada funde a 76^o-77^oC después de recristalización en hexano.
- 15.
- 20.

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de (7-metoxi-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil-cetona pasando por 7-metoxi-alfa-1,1,3,3-pentametil-5-inda-
- 25.

no-metanol y 5-(1-bromoetil)-7-metoxi-1,1,3,3-tetrametil-indano puede obtenerse bromuro de [1-(7-metoxi-1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)-etil]-trifenilfosfonio de punto de fusión 209^o-210^oC.

5. EJEMPLO 8.

De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de cloruro de [(1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil]-trifenil-fosfonio y 4-etoxicarbonil-benzaldehído puede obtenerse éster etílico de ácido p-[(E)-2-(1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)-vinil]-benzoico de punto de fusión 151^o-152^oC.

10.

El cloruro de [(1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil]-trifenilfosfonio utilizado como material de partida puede prepararse, por ejemplo, como sigue:

15.

Se calienta a 75^o-78^oC, mientras se agita durante 2 horas, 34,2 g de 1,1,3,3-tetrametil-indano, 150 cc de ácido acético glacial, 300 cc de ácido clorhídrico concentrado y 77 cc de solución de formaldehído (35%). Se instilan luego, durante 10 minutos 7,7 cc mas de solución de formaldehído al 35%. Se mantiene la mezcla a la misma temperatura

20.

durante 15 horas, luego se enfría, se introduce en alrededor de 1 litro de hielo-agua y se extrae exhaustivamente con tolueno. Se lava la fase orgánica hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El producto bruto resultante, un aceite rojizo, se des-

25.

tila sobre una columna Vigreux. El 5-clorometil-1,1,3,3-tetra-

metil-indano puro hierve a 143^o-146^oC/19 mm de Hg.

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de 5-clorometil-1,1,3,3-tetrametil-indano y trifenilfosfina puede obtenerse cloruro de [1-(1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)metil]-trifenilfosfonio.
- 5.

EJEMPLO 9.

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de bromuro de [1-(1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)etil]-trifenilfosfonio y 4-acetil-benzaldehído puede obtenerse 4'-[(E)-2-(1,1,3,3-tetrametil-5-indanil)propenil]-acetofenona de punto de fusión 130^o-131^oC.
- 10.

EJEMPLO 10.

- Se disuelven en 500 cc de etanol, a 45^oC 49 g de éster etílico de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico (preparado como se ha descrito en el ejemplo 3) y se trata la solución resultante a gotas, mientras se agita, con una solución de 20 g de hidróxido potásico en 50 cc de agua. Se agita la mezcla a 55^oC durante 8 horas, luego se enfría, se introduce en hielo/agua, se acidifica hasta pH2 con ácido sulfúrico 3-N y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Se lava el extracto de cloruro de metileno con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra bajo presión reducida. El ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico
- 15.
- 20.
- 25.

residual funde a 247^o-248^oC, después de recristalización en cloruro de metileno hexano.

EJEMPLO 11.

5. En una suspensión de 7,0 g de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 10) en 40 cc de éter absoluto se introduce a gotas, después de la adición de 1,8 cc de piridina, mientras se agita y a 0^o-5^oC, 3,5 cc de cloruro de tionilo. Después de la adición
10. de 5 gotas de N,N-dimetilformamida, se calienta la solución a la temperatura del ambiente, se agita durante 18 horas y luego se separa por decantación. La solución amarilla límpida del cloruro de ácido se introduce a gotas bajo argón
15. en una solución de 3 cc de etilamina en 20 cc de éter absoluto. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 2 horas, luego se introduce en una solución saturada de cloruro sódico y se extrae dos veces con éter. Se lava el extracto etéreo con una solución saturada de cloruro sódico se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora bajo
20. presión reducida. La monoetilamida de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico residual funde a 177^o-178,5^oC después de recristalización en cloruro de metileno/hexano.

EJEMPLO 12.

25. Se disuelven 11,3 g de éster etílico de

- de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico (preparado como se ha descrito en el ejemplo 3) en 20 cc de éter absoluto y se instilan 20 cc de tetrahidrofurano absoluto, a 0^o-5^oC, en una suspensión
5. de 1,33 g de hidruro de litio-aluminio en 20 cc de éter absoluto. Se agita la solución a la temperatura del ambiente durante 12 horas bajo un gas inerte, luego se trata a gotas, a 0^o-5^oC, con 5 cc de una solución saturada de sulfato sódico y se filtra sobre Speedex. Se diluye el filtrado con éter
10. y se lava una vez con una solución saturada de bicarbonato sódico y dos veces con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida, El alcohol p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-bencílico separado funde a
15. 123^o-124^oC después de recristalización en metanol/éter.

EJEMPLO 13.

- Se introducen a gotas, a 5^oC y mientras se agita 5,8 cc de cloruro de acetilo en una suspensión
20. de 6,6 g de alcohol p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-bencílico (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 12) en 10 cc de éter y 10 cc de piridina. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 3 horas, luego se introduce en unos 100 cc de hielo/agua y se extrae tres veces con éter. Se lava el extracto etéreo
25. una vez con ácido clorhídrico 1-N y tres veces con una solu-

5. ción saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. El acetato de p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-bencilo separado funde a 100^o-101^oC después de recristalización en éter.

EJEMPLO 14.

10. Se introducen 5,0 g de alcohol p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-bencílico (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 12) disueltos en 25 cc de dimetilformamida en una solución de 0,4 g de hidruro sódico en 10 cc de dimetilformamida. Después de agitarse a la temperatura del ambiente durante 1 hora, se trata la mezcla con 4,3 g de yoduro de metilo y se agita la mezcla resultante durante 2 horas mas. Luego se introduce
15. la solución en unos 200 cc de hielo/agua y se extrae tres veces con éter. Se lava el extracto etéreo tres veces con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. El éter metílico
20. de p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-bencilo separado funde a 55^o-56^oC después de recristalización en éter.

EJEMPLO 15.

25. Se suspenden 3,48 g de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico (preparado como se ha descrito en el ejemplo 10)

- en 12 cc de tolueno. Después de la adición de 3,57 g de cloruro de tionilo se agita la suspensión a 50°C durante 12 horas y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 6 cc de cloruro de metileno. Se introduce la solución a gotas y a 0°C en una solución de 2,3 g de 2-amino-2-metil-1-propanol en 6 cc de cloruro de metileno. Se agita la suspensión blanca a la temperatura del ambiente durante 2 horas y media, se diluye con acetato de etilo, se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. El residuo blanco cristalino se suspende en 20 cc de éter y se trata a gotas a 0°C con 6 g de cloruro de tionilo. Se agita la suspensión blanca a la temperatura del ambiente durante 30 minutos y luego se trata cuidadosamente con una solución saturada de carbonato sódico hasta que el pH asciende a alrededor de 9. La solución ahora límpida se diluye con éter. Se lava la fase etérea tres veces con una solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. La 2-[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-totrametil-2-naftil)propenil]-fenil]-4,4-dimetil-2-oxazolina residual funde a 115°C-116°C después de recristalización en éter.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 16.

- De modo análogo al descrito en el Ejemplo 1, a partir de bromuro de [1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propil]-trifenilfosfonio y 4-etoxicarbonil-
- 25.

-benzaldehido puede obtenerse el éster etílico de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-butenil]-benzoico de punto de fusión 82^o-83^oC.

5. El bromuro de [1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propil]-trifenilfosfonio utilizado como el material de partida puede obtenerse de modo análogo al descrito en el ejemplo 1 a partir de 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftaleno y cloruro de ácido propiónico.

EJEMPLO 17.

10. De modo análogo al descrito en el ejemplo 11, a partir del ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico y dietilamina puede obtenerse dietilamida de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico de punto de fusión 111^o-112^oC.
- 15.

EJEMPLO 18.

20. De modo análogo al descrito en el ejemplo 11, a partir del ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico y morfolina puede obtenerse morfólida de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico de punto de fusión 143^o-144^oC.

EJEMPLO 19.

25. De modo análogo al descrito en el ejemplo 11, a partir de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-

-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico e isopropanol puede obtenerse el éster isopropílico de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico de punto de fusión 119^o-120^oC.

5. EJEMPLO 20.

De modo análogo al descrito en el ejemplo 11, a partir de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico y 2-dietilamino-etanol puede obtenerse éster 2-dietilamino-etílico de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico de punto de fusión 65^o-66^oC.

EJEMPLO 21.

Se instilan, durante 10 minutos, 6,7 g de alcohol p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzílico (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 12) disuelto en 100 cc de éter absoluto en una suspensión agitada, enfriada a 0^o-5^oC, de dióxido de manganeso en 100 cc de éter absoluto. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante una noche y luego se filtra a través de Celite. Se concentra el filtrado hasta sequedad en un evaporador giratorio. Cristaliza el aceite amarillento. La recristalización en éter da p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzaldehído en forma de cristales incoloros de punto de fusión 140^o-141^oC.

EJEMPLO 22.

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de bromuro de [1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etil]-trifenilfosfonio y 4-acetil-benzaldehído puede obtenerse 4'-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-acetofenona de punto de fusión 148°-149°C.

EJEMPLO 23.

- Se tratan 3,0 g de 4'-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-acetofenona (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 22) disuélto en 40 cc de benceno con una cantidad catalítica de ácido p-toluen-sulfónico y 0,6 g de etilenglicol y se calienta en un aparato Dean-Stark, separándose concurrentemente el agua formada. La mezcla, de calentamiento bajo reflujo durante 2 días, se introduce en hielo/solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae exhaustivamente con éter. Se lava el extracto etéreo dos veces con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida para separar el disolvente. Se purifica el residuo oleoso mediante adsorción sobre gel de sílice utilizando hexano/éter (9:1) para la elución. El 2-metil-2-[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-fenil]-1,3-dioxolano obtenido del eluato funde a 122°-123°C después de recristalización en éter.

EJEMPLO 24.

- Se adiciona cuidadosamente, en porciones y a 0°-5°C, 1,0 g de borohidruro sódico a 10,4 g de 4'-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-acetofenona (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 22) disuelto en 100 cc de metanol absoluto. Se agita la solución a 0°C durante 1 hora y a la temperatura del ambiente durante 2 horas, luego se introduce en hielo/agua y se extrae exhaustivamente con éter. Se lava la solución etérea dos veces con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. El alcohol alfa-metil-p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-bencílico separado funde a 121°-123°C después de cristalización en éter.

15. EJEMPLO 25.

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 14, a partir de alcohol alfa-metil-p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-bencílico puede obtenerse 1,2,3,4-tetrahidro-6-[(E)-p-(1-metoxietil)-alfa-metil-estiril]-1,1,4,4-tetrametilnaftaleno de punto de fusión 88°-89°C.

EJEMPLO 26.

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 13, a partir de alcohol alfa-metil-p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-bencílico puede

obtenerse acetato de alfa-metil-p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-bencilo de punto de fusión 85^o-86^oC.

EJEMPLO 27.

5. De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de bromuro de [1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etil]-trifenilfosfonio y 4-metil-benzaldehido puede obtenerse 6-[(E)-p,alfa-dimetilestiril]-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,4,4-tetrametilnaftaleno de punto de fusión 84^o-85^oC.

10. EJEMPLO 28.

De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de bromuro de [1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etil]-trifenilfosfonio y 4-isopropil-benzaldehido puede obtenerse 6-[(E)-p-isopropil-alfa-metil-estiril]-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,4,4-tetrametilnaftaleno de punto de fusión 86^o-87^oC.

15.

EJEMPLO 29.

De modo análogo al descrito en el ejemplo 1, a partir de bromuro de [1-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etil]-trifenilfosfonio y 2,4-dimetil-benzaldehido puede obtenerse 6-[(E)-alfa,2,4-trimetilestiril]-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,4,4-tetrametilnaftaleno punto de fusión 54^o-56^oC.

20.

EJEMPLO 30.

25.

De modo análogo al descrito en el ejemplo 1,

pero de preferencia con un tiempo de reacción mas prolongado a partir de bromuro de metil-trifenilfosfonio y p-[(E)-2-(5, 6, 7, 8-tetrahidro-5, 5, 8, 8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-benzaldehido (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 21)

5. puede obtenerse 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1, 1, 4, 4-tetrametil-6-[(E)-
-alfa-metil-p-vinilestiril]naftaleno de punto de fusión 94^o-
-95^oC.

EJEMPLO 31.

De modo análogo al descrito en el ejemplo 1,

10. pero de preferencia con un tiempo de reacción mas prolongado a partir de bromuro de etil-trifenilfosfonio y p-[(E)-2-(5, 6, 7, 8-tetrahidro-5, 5, 8, 8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzaldehido (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 21) puede obtenerse 1, 2, 3, 4-tetrahidro-1, 1, 4, 4-tetrametil-5-[(E)-
15. -alfa-metil-p-alilestiril]naftaleno de punto de fusión 64^o-
-66^oC.

EJEMPLO 32.

Se disuelven en 5 cc de dimetilformamida

20. 2 g de p-[(E)-2-(5, 6, 7, 8-tetrahidro-5, 5, 8, 8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzaldehido (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 21) y 1, 4 g de éster etílico de ácido distilfosfonoacético. A la temperatura del ambiente y mientras se agita se le adiciona una solución de alcoholato sódico (preparada utilizando 6, 16 g de sodio en 3 cc de alcohol absoluto). Des-
25. pués de agitarse a la temperatura del ambiente durante 18 horas,

- se vierte la mezcla en ácido clorhídrico 1-N enfriado por hielo y se extrae exhaustivamente con éter. Se lava la fase etérea con solución saturada de bicarbonato sódico y solución de cloruro sódico, y después de secado sobre sulfato sódico anhidro, se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante adsorción sobre gel de sílice utilizando hexano/éter (19:1) para la elución. El éster etílico de ácido (E)-p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-cinámico obtenido del eluato funde a 126^o-127^oC, después de recristalización en hexano/éter.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 33

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 11, a partir del ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico y alcohol bencílico puede obtenerse éster bencílico de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico de punto de fusión 113^o-114^oC,
- 15.

EJEMPLO 34

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 11, a partir de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico y 4-nitro-benzilalcohol puede obtenerse 4-nitrobencil-p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoato de punto de fusión 183^o-184^oC.
- 20.

25. EJEMPLO 35

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 11, a partir de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoico y etilenglicol puede obtenerse 2-hidroxietil-p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]-benzoato de punto de fusión 138°-139°C.
- 5.

EJEMPLO 36.

- Se instila a la temperatura del ambiente bajo atmósfera de gas inerte y mientras se agita, 60 cc de una solución al 20% de hidruro de dibutilaluminio en hexano a una solución de 14,1 g de éster etílico de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]- (E)-cinámico (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 32) en 70 cc de hexano absoluto y se agita la mezcla durante una noche. Luego se trata la solución a gotas y a 0°-5°C con 50 cc de metanol y se filtra sobre Speedex. Se diluye el filtrado con éter, se lava una vez con solución saturada de bicarbonato sódico y dos veces con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. El 3-p-[[E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]fenil]- (E)-2-propen-1-ol separado funde a 109°-110°C después de recristalización en hexano.
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 37.

- De modo análogo al descrito en el ejemplo
- 25.

- 13, a partir de 3-p-[[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]fenil]-(E)-2-propen-1-ol puede obtenerse acetato de 3-p-[[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]fenil]-2-propen-1-ilo de punto de fusión 109^o-110^oC.
- 5.

EJEMPLO 38.

- De modo análogo al descrito en el ejemplo 14, a partir de 3-p-[[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]fenil]-(E)-2-propen-1-ol puede obtenerse éster metílico de 3-p-[[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil]fenil]-2-propen-1-ilo de punto de fusión 88^o-90^oC.
- 10.

Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos proporcionados por el presente invento:

15.

EJEMPLO A

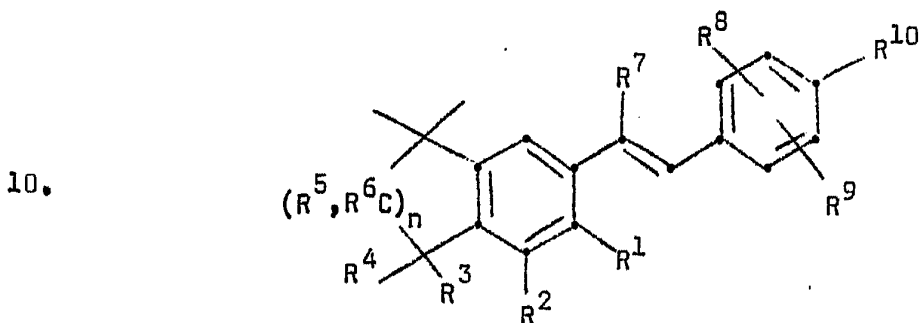
Cápsulas para administración oral pueden contener los ingredientes siguientes:

	<u>Por cápsula</u>
20. Ester etílico de ácido p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-benzoico	0,1 mg
Mezcla de cera	50,5 mg
Aceite vegetal	98,9 mg
Sal trisódica de ácido etilendia-	
25. minotetraacético	0,5 mg

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

- 5. 1. Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de estilbena de la fórmula general



en donde

- 15. n tiene un valor de 1 o 2 y, cuando n tiene un valor de 1,

R¹ y R² representa hidrógeno, alcoxilo inferior o halógeno, o

cuando n tiene un valor de 2,

- 20. R¹ representa hidrógeno, alcoxilo inferior o halógeno y

R² representa hidrógeno;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan hidrógeno o alquilo inferior;

R⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo;

- 25. R⁸ y R⁹ representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno, y

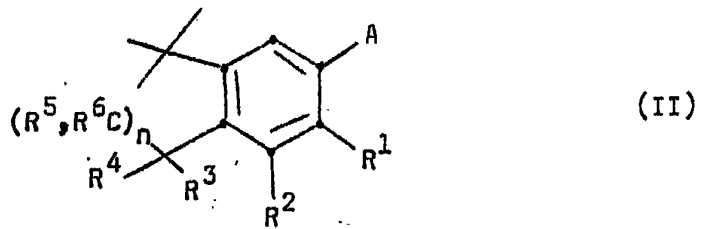
R¹⁰ representa un grupo de la fórmula $-(CH=CR^{19})_m$ R¹¹, en la que m tiene un valor de cero o 1 y R¹¹ representa un grupo de la fórmula



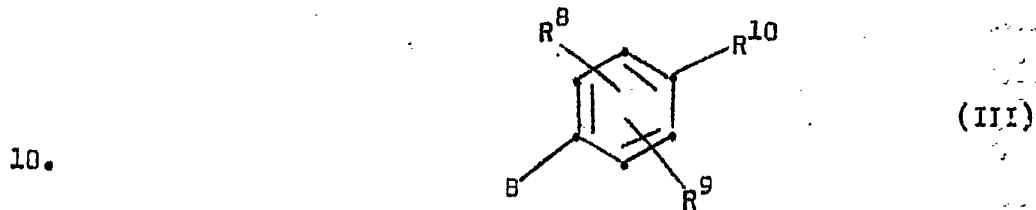
- o el grupo 2-oxazolinílico o, cuando m tiene un valor de 1, representa también hidrógeno;
5. R^{12} representa hidrógeno o alquilo inferior;
- R^{13} representa hidrógeno, alquilo inferior o un grupo de la fórmula $-N(R^{17}, R^{18})$ o $-OR^{14}$;
- R^{14} representa hidrógeno, alquilo inferior o alcanilo;
10. R^{15} representa hidrógeno, alquilo inferior o un grupo de la fórmula $-OR^{16}$ o $-(CH_2)_p N(R^{17}, R^{18})$;
- R^{16} representa hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, arilo, arilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido en la porción arílica;
15. R^{17} y R^{18} representa hidrógeno o alquilo inferior
- o
20. R^{17} y R^{18} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un grupo heterocíclico;
- R^{19} representa hidrógeno o alquilo inferior y
- p tiene un valor de cero, 1, 2 o 3;
25. así como cetales de compuestos de la fórmula I en donde R^{11} representa hidrógeno o alquilo inferior,

y las sales de compuestos de la fórmula I, caracterizado por-

que hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



con un compuesto de la fórmula general



en donde

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}$ y

n tiene el significado antes indicado, y

15.

o bien

A representa un grupo de triarilfosfonialquilo de la fórmula $R-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{P}[\text{Q}]_3^{\oplus}$ y \ominus ,

en donde R representa un átomo de hidrógeno o

el grupo de metilo o etilo, Q representa un

20.

grupo de arilo y representa el anión de un ácido orgánico o inorgánico, y

B representa el grupo de formilo;

o bien

A representa el grupo de formilo, acetilo o propionilo y

25.

B representa un grupo de dialcoxifosfinalquilo de la fórmula $R-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-\text{P}[\text{Z}]_2$, en donde R tiene



el significado antes indicado en esta rei-

- vindicación y Z representa un grupo de alco- xilo inferior; conduciéndose la reacción entre los compuestos de las fórmulas generales II y III, según los métodos conoci- dos de reacción de WiHig y Horner, a una temperatura entre
5. aproximadamente 0°C y la temperatura de ebullición de la masa reaccionante y en presencia de una base orgánica, para obtener un compuesto de la fórmula I y, si se desea, modificar fun- cionalmente el grupo R¹⁰.
10. 2. Un procedimiento, de conformidad con la rei- vindicación 1, caracterizado porque preferentemente se prepa- ran compuestos de la fórmula I y sus sales en donde, cuando n tiene un valor de 1, R¹ y R² representa hidrógeno, alcoxilo inferior o halógeno, o cuando n tiene un valor de 2, R¹ repre- senta hidrógeno R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan hidrógeno o alqui- lo inferior; R⁷ representa hidrógeno, metilo o etilo; R⁸ y R⁹ representa hidrógeno, alquilo inferior o halógeno; y R¹⁰ representa hidroximetilo, alcoximetilo, alcanoiloximetilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, formilo, alquilendioximetilo, al- canoilo, carbamoilo, mono(alquilo inferior)carbamoilo, di(al- quilo inferior)-carbamoilo, N-heterociclicarbonilo o 2-oxazo- linilo.
15. 3. Un procedimiento, de conformidad con la rei- vindicación 1, caracterizado en que también preferentemente se obtienen compuestos de la fórmula I en que cuando n tiene un valor de 2, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁸ y R⁹ representan hidró- geno, R³, R⁴ y R⁷ representan metilo, y R¹⁰ representa alco- xicarbonilo inferior, alquilcarbamoilo inferior, alcoximetilo inferior o alcanoiloximetilo inferior.
20. 4. Un procedimiento, de conformidad con la
- 25.

reivindicación 3, caracterizado porque especialmente se obtiene un compuesto de la fórmula I en que R¹⁰ representa etoxi-carbonilo.

5. Un procedimiento para la preparación de compuestos derivados de estilbano.

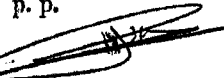
Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 52 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a

p. a.

JAIME ISERN

p. p.



Firmado: JESUS PICAZO