



P.- 31.506

12626/65 AJA/MAF

324619

4 ABR. 1965

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E D E I N V E N C I O N  
e n  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

a nombre de FISONS PHARMACEUTICALS LIMITED, entidad británica, establecida en 12 Derby Road, Loughborough, Leicestershire, Inglaterra, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE BIS-CROMONILO"

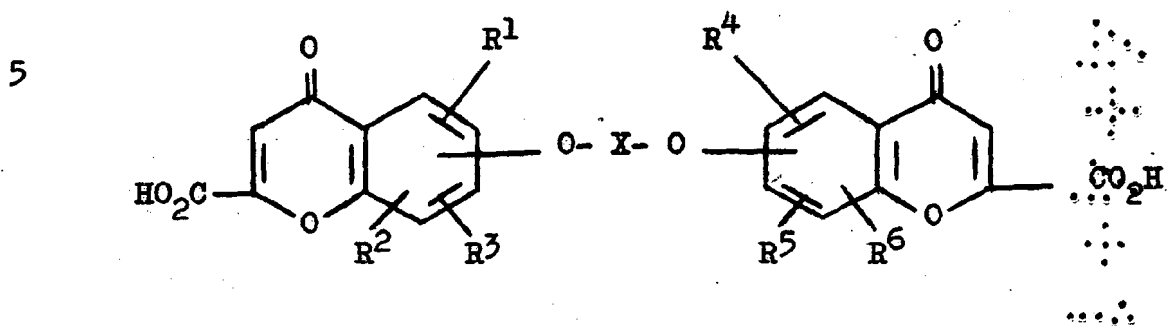
Este invento concierne a mejoras en, o relacionadas con nuevos compuestos químicos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 Se ha encontrado ahora que determinados nuevos derivados de cromona, tal como se definen seguidamente, poseen especial actividad como inhibidores de los efectos de determinados tipos de reacción antígenos-anticuerpos, tal como se evidencia, por ejemplo en ensayos "in vitro" o "in vivo".

# 324619



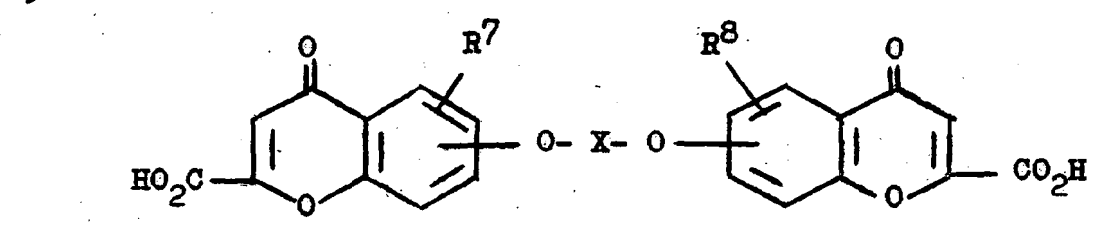
De acuerdo con el invento, por lo tanto, se han creado como nuevos compuestos los compuestos de bis-cromonilo de la fórmula:



10 y derivados funcionales de los mismos, en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alcohol, hidroxilo, alcoxi, o alcohol o alcoxi sustituidos (por ejemplo un grupo hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, o carboxialcoxi), y X es una cadena de polimetileno recta o ramificada, sustituida o no sustituida, saturada o insaturada, que puede estar interrumpida por uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos, átomos de oxígeno o grupos carbonilo.

20 En general, se prefiere que no más de uno de los  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  y no más de uno de los  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  sea distinto de hidrógeno.

25 Correspondientemente, una realización preferida del invento se refiere a compuestos de bis-cromonilo de la fórmula:



30 y a derivados funcionales de los mismos, en la que  $R^7$  y

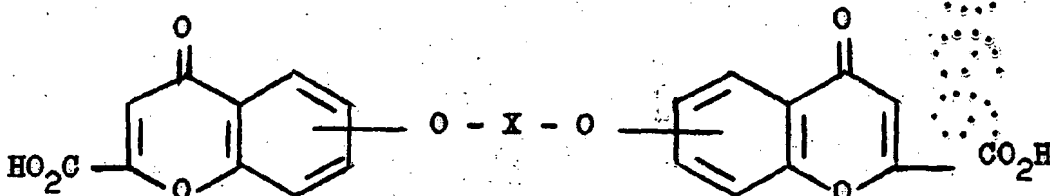


$R^8$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alcoholo, hidroxí, alcoxi o alcoxi sustituido, y X tiene la significación antes definida.

5

Compuestos particularmente preferidos de acuerdo con el invento son aquellos en que todos los  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son hidrógeno y correspondientemente una realización preferida aún más del invento se refiere a compuestos de bis-cromonilo de la fórmula:

10



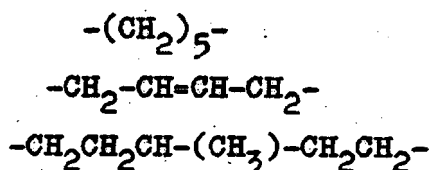
15

y a derivados funcionales de los mismos, en la que X tiene la significación antes definida.

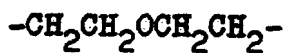
20

El grupo X puede ser cualquiera entre una extensa variedad de grupos. Así por ejemplo, puede ser una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, recta o ramificada. Además, X puede ser una de dichas cadenas interrumpida por uno o más átomos de oxígeno, grupos carbonilo o anillos carbocíclicos o heterocíclicos y puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno (por ejemplo átomos de cloro o de bromo) o grupos hidroxí o alcoxi. Ejemplos específicos del grupo X son los grupos de las fórmulas:

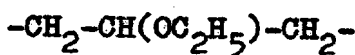
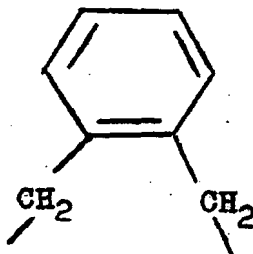
25



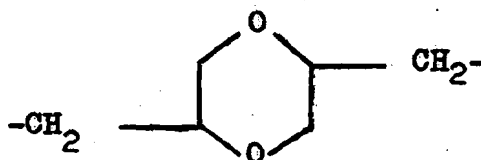
30



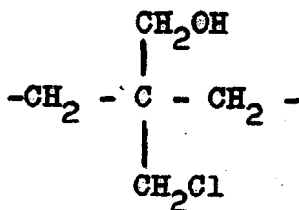
5



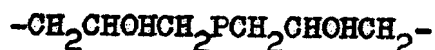
10



15



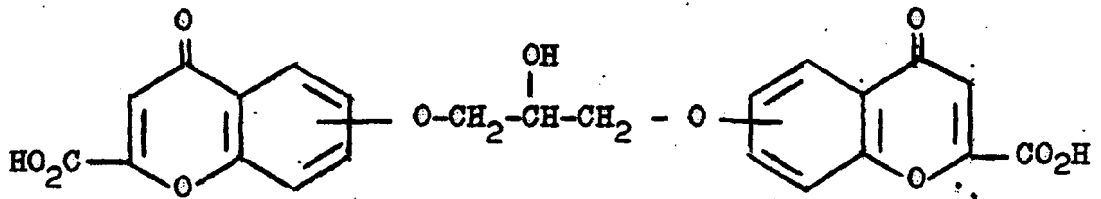
20



El grupo X es preferiblemente una cadena hidrocarbonada recta o ramificada, que puede estar interrumpida por uno o más átomos de oxígeno y contiene de 3 a 7 átomos de carbono. De forma deseable, dicha cadena está sustituida por uno o más grupos hidroxilo; siendo una cadena particularmente preferida la cadena 2-hidroxi-trimetileno ( $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$ ).

30

Así, otra realización más del invento se refiere a los compuestos de bis-cromonilo de la fórmula:



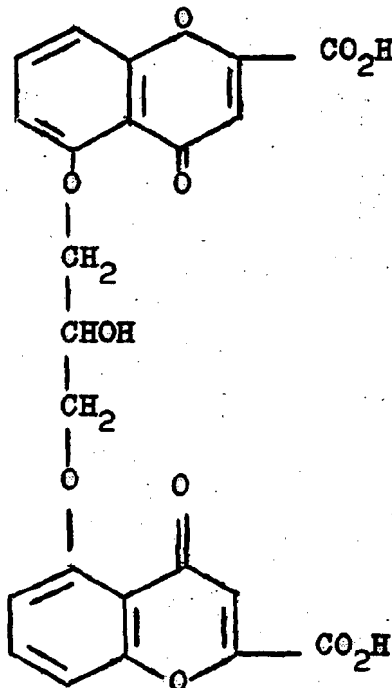
y a derivados funcionales de los mismos.

La cadena -O-X-O- puede enlazar posiciones diferentes o correspondientes en las moléculas de cromona.

10

Un compuesto particularmente preferido de acuerdo con el invento, en vista de su actividad, es el 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano de la fórmula:

15



20

25

y sus derivados funcionales.

Derivados funcionales de los compuestos de acuerdo con el invento incluyen sales, ésteres y amidas



de una o más de las funciones de ácido carboxílico presentes y ésteres de cualesquiera funciones hidroxílicas presentes.

5 Sales de los compuestos de bis-cromonilo que pueden ser mencionadas son sales con cationes fisiológicamente aceptables, por ejemplo sales de amonio, sales metálicas, tales como sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio, potasio y litio) y sales de metal alcalino-térreo (por ejemplo sales de magnesio y calcio) y sales con bases orgánicas, por ejemplo sales de amina tales como sales de piperidina, trietanolamina y dietilaminoetilamina.

15 Esteres que pueden ser mencionados incluyen ésteres alcohólicos simples y las amidas que pueden ser mencionadas incluyen amidas simples y amidas más complejas con aminoácidos tales como glicina.

20 Los nuevos compuestos de bis-cromonilo de acuerdo con el invento han mostrado inhibir la liberación y/o acción de productos tóxicos que resultan de la combinación de determinados tipos de anticuerpos y antígenos específicos, por ejemplo la combinación de anti-cuerpos reagénicos con antígenos específicos. En el hombre, se ha encontrado que tanto los cambios subjetivos como los objetivos que resultan de la inhalación de antígenos específicos por sujetos sensibilizados, resultan marcadamente inhibidos por una previa administración de los nuevos compuestos de bis-cromonilo. Así los nuevos compuestos son de gran valor en el tratamiento del asma alérgica "extrínseca". Se ha encontrado también que los nuevos compuestos de bis-cromonilo son valiosos en el tratamiento del asma denominada "intrínseca" (en la que no se puede demostrar

una sensibilidad a los antígenos extrínsecos). En ensayos "in vitro", los compuestos de bis-cromonilo han mostrado reducir la liberación de sustancias farmacológicamente ac 5 tivas desde tejidos de los pulmones de un hombre pasiva- mente sensibilizado después de la exposición a antígenos específicos utilizando una modificación de la técnica "in vitro" de Mongar y Schild (J.L. Mongar y H.O. Schild, J. Jhysiol, Vol 150 (1.960) pág. 546-564). Los nuevos com 10 puestos de bis-cromonilo pueden ser también valiosos en el tratamiento de otros estados en los que las reacciones an tígenos-anticuerpos son responsables de enfermedades, por ejemplo fiebre del heno, enfermedades de urticaria y en fermedades auto-inmunizadoras. Se ha encontrado también que en determinados sistemas de neutralización de virus/ 15 anticuerpos, los nuevos compuestos de bis-cromonilo acre- cientan la capacidad neutralizadora del anti-suero, y así los nuevos compuestos pueden encontrar utilización en el tratamiento de infecciones de virus.

De acuerdo con un nuevo aspecto del invento, 20 por lo tanto, se crea una composición farmacéutica que comprende un compuesto de bis-cromonilo de acuerdo con el invento, preferiblemente en la forma de una sal, en aso- ciación con un vehículo farmacéutico o diluyente. Se crea también un procedimiento para la fabricación de una compo 25 sición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de bis-cromonilo con un vehículo o diluyente.

La naturaleza de la composición y del vehículo 30 farmacéutico o diluyente dependerá, desde luego, de la vía deseada de administración, es decir oralmente, paren- teralmente o por inhalación.



En general, para el tratamiento del asma, las composiciones estarán en una forma apropiada para su administración por inhalación. Así, las composiciones pueden comprender una suspensión o solución del ingrediente activo en agua para la administración por medio de un nebulizador convencional. Alternativamente las composiciones pueden comprender una suspensión o solución del ingrediente activo en un agente propulsor licuado convencional para ser administrado desde un recipiente puesto a presión. Las composiciones pueden comprender también el ingrediente activo sólido diluido con un diluyente sólido, por ejemplo lactosa, para la administración a partir de un dispositivo de inhalación de polvos.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener también otros ingredientes activos. En particular se ha encontrado que la adición de un dilatador de los bronquios es valiosa cuando la composición ha de ser administrada por inhalación.

De acuerdo con un nuevo aspecto del invento, por lo tanto, se crea una composición farmacéutica que contiene un dilatador de los bronquios y un compuesto de bis-cromonilo de acuerdo con el invento. Estas composiciones tomarán generalmente la forma de una composición para su administración por inhalación tal como se describe anteriormente.

Se puede utilizar cualquier dilatador de los bronquios en las nuevas composiciones de acuerdo con el invento. Ejemplos de dilatadores de los bronquios son: isoprenalina, adrenalina, orciprenalina, isoetarina y derivados de éstos, prefiriéndose el sulfato de isoprenali-



na.

El dilatador de los bronquios es utilizado apropiadamente en cantidad menor que el compuesto de bis-cromonilo; por ejemplo en una cantidad de 0,1 a 10% en peso del compuesto de bis-cromonilo.

5

El invento incluye también dentro de su alcance un método de inhibir los efectos de la reacción antígenos-anticuerpos que comprende la previa aplicación a la zona del mecanismo antígenos-anticuerpos de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de bis-cromonilo de acuerdo con el invento.

10

De acuerdo con una realización particular, el invento se refiere a un método de aliviar o de evitar la obstrucción alérgica de las vías respiratorias que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz (por ejemplo de 1 a 50 mg) a intervalos apropiados, de un compuesto de bis-cromonilo de acuerdo con el invento, particularmente en la forma de una sal.

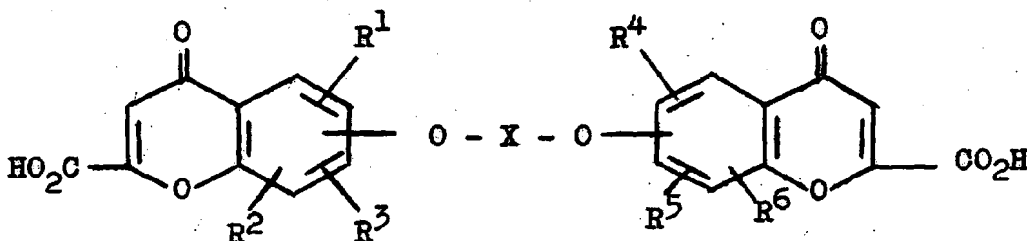
15

Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento se preparan enlazando entre sí dos ácidos cromona-2-carboxílicos o precursores de los mismos.

20

De acuerdo con un nuevo aspecto del invento, por lo tanto, se crea un procedimiento para la preparación de compuestos de bis-cromonilo de la fórmula:

25



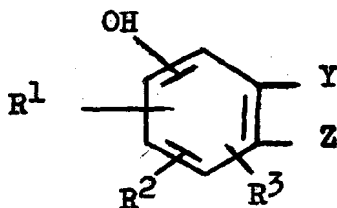
30



y derivados funcionales de los mismos, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , y  $R^6$  tienen las significaciones antes definidas, que comprende hacer reaccionar en una o más etapas,

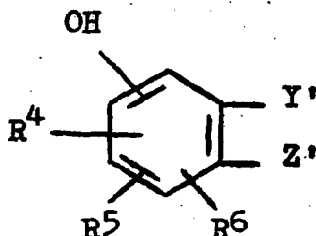
(a) Un compuesto de la fórmula:

5



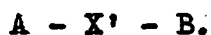
10

(b) Un compuesto de la fórmula:



15

y (c) Un compuesto de la fórmula:



20

en que Z es un grupo hidroxí e Y es un átomo de hidrógeno, un grupo  $-\text{COCH}_3$  o un grupo  $\text{COOR}'$  (en que  $R'$  es un grupo

alcohilo), o Y y Z forman juntamente una cadena  $-\text{CO}-\overset{\text{W}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{O}-$

25

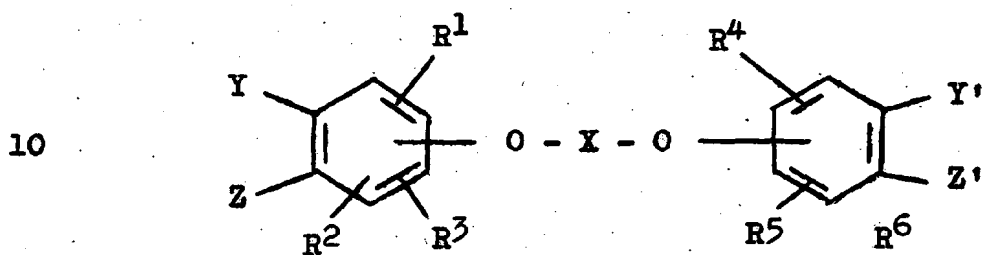
o una cadena  $-\text{CO}-\overset{\text{W}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{O}-$  (en que W es un grupo de ácido carboxílico o un derivado funcional del mismo o un grupo convertibile en un grupo de ácido carboxílico o un derivado funcional del mismo),  $Y'$  y  $Z'$  tienen la misma definición que Y y Z anteriores y pueden ser iguales o diferentes; y

30

A y B son iguales o diferentes y cada uno es un grupo ca-



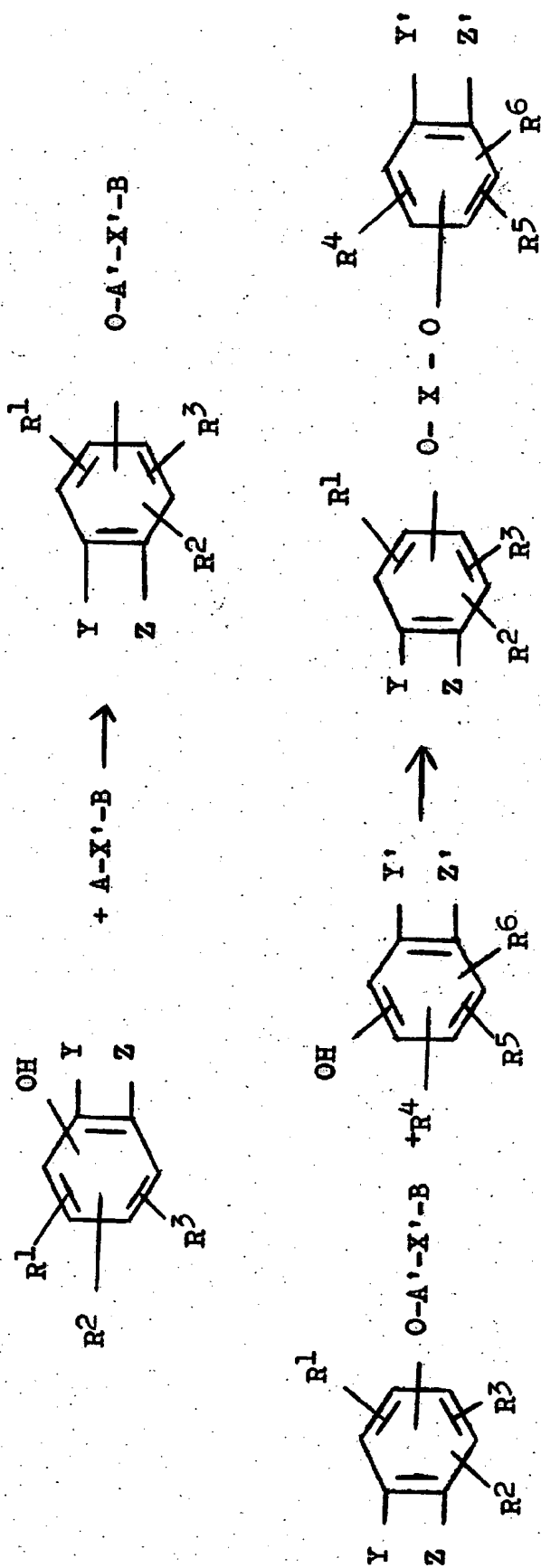
paz de reaccionar con un grupo hidroxilo para formar un  
 enlace éter, o uno de los A y B es un grupo capaz de ser  
 convertido en dicho grupo reactivo; y X' es tal que el  
 grupo -A'-X'-B'- (en que A' y B' son los radicales de A y  
 5 B después de la formación de enlaces éter) tiene la misma  
 significación que X; para formar un compuesto de la fórmu  
 la:



y, si es necesario, convertir de forma intermedia o subsi  
 15 guientemente a Y y Z y/o a Y' y Z' en cadenas de la fórmu  
 la  $-CO-CH = C(COOH)-O-$ , o derivados funcionales de los  
 mismos.

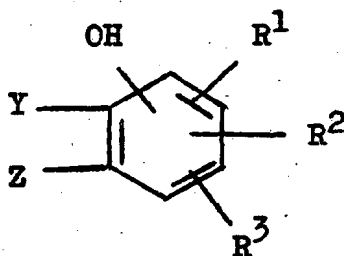
Tal como se ha indicado antes, el procedimiento  
 de acuerdo con el invento puede ser llevado a cabo en una  
 20 o más etapas. Así, puede ser llevado a cabo en dos etapas  
 como sigue:

324619





Este procedimiento será adoptado generalmente cuando las dos mitades o partes de cromona del compuesto de bis-cromonilo deseado sean diferentes, es decir cuando  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  sean diferentes de  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ . En el procedimiento de dos etapas, las agrupaciones Y y Z o Y' y Z' pueden ser modificadas en una etapa intermedia, pero en general no se prefiere seguir este camino. Cuando las dos partes o mitades de cromona del compuesto de bis-cromonilo deseado son las mismas, la reacción puede ser llevada a cabo en dos etapas, o preferiblemente, si Y' y Z' tienen las mismas significaciones que Y y Z, en una sola etapa, es decir por reacción de un compuesto de la fórmula:



con un compuesto de la fórmula:



Cuando la reacción se lleva a cabo en dos etapas, el compuesto A-X'-B puede ser tal que uno de los A y B sea un grupo capaz de ser convertido en un grupo formador de enlace éter. Cuando tanto A como B son grupos formadores de enlace éter, la primera etapa de una reacción de dos etapas se llevará a cabo, desde luego, utilizando proporciones sustancialmente equimoleculares de los dos compuestos.

Ejemplos de grupos A y B capaces de reaccionar



con un grupo hidroxilo fenólico, tales que se forme un en  
 lace éter pór X' y el grupo hidroxilo, incluyen átomos de  
 halógeno, por ejemplo átomos de cloro, bromo o yodo, u  
 otros grupos formadores de aniones tales como grupos tosil  
 5 lato o metano-sulfonato. Cuando el grupo A contiene un  
 grupo hidroxil en posición beta con relación al enlace éter  
 subsiguientemente formado el grupo A o B puede represen-  
 tar un grupo epóxido, dando lugar a un radical A' o B' de  
 -CH<sub>2</sub>-CHOH-. Los grupos A y B pueden ser iguales o diferen  
 10 tes; así, un compuesto A-X'-B capaz de producir un enlace  
 2-hidroxi-trimetileno, es el compuesto:



15 Grupos capaces de ser convertidos en grupos  
 reactivos tales que se pueda formar subsiguientemente un  
 enlace éter incluyen grupos hidroxilo que pueden ser con-  
 vertidos en sustituyentes de halógeno u otros grupos for-  
 madores de aniones tales como tosilato o metanosulfonato.  
 20 Los grupos A o B pueden ser alternativamente un grupo vini-  
 lo (-CH = CH<sub>2</sub>) que puede ser convertido subsiguientemente  
 en un epóxido o grupo halohidrina. Así, un ejemplo de un  
 compuesto A-X'-B que puede ser utilizado para producir un  
 25 enlace 2-hidroxi-trimetileno, es el bromuro de alilo.

La reacción entre la mitad o parte de cromona o  
 precursor de la misma y el compuesto de enlace A-X'-B se  
 llevará a cabo bajo las condiciones normalmente empleadas  
 para la formación de enlaces éter. Así, la reacción se  
 30 llevará a cabo generalmente en la presencia de un álcali



acuoso o de un disolvente tal como acetona o dioxano y a una temperatura elevada. Cuando la formación del enlace éter se lleva a cabo por reacción del grupo hidroxí aromático y un compuesto A-X'-B en que A y/o B son un grupo formador de aniones (por ejemplo halógeno, metanosulfonato, etc.) la reacción se lleva a cabo deseablemente en presencia de un agente de fijación de ácido tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato sódico o carbonato potásico) o un agente de fijación de ácido orgánico tal como piridina, dietilanilina o trietilamina. Cuando A y/o B son un grupo epóxido la reacción de formación de éter se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo en presencia de un hidróxido de amonio cuaternario.

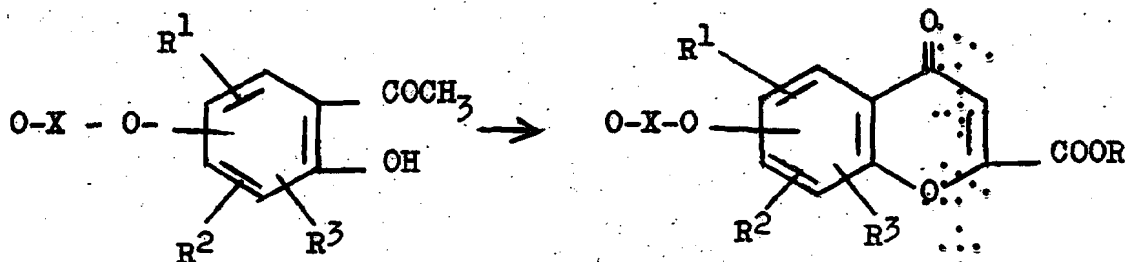
La conversión, si es necesario, de Y y Z y/o Y' y Z' en la cadena  $-CO-CH-C(COOH)-O-$  deseada o en el derivado funcional de la misma, se llevará a cabo simultáneamente si Y y Z son los mismos que Y' y Z', y en etapas separadas si Y y Z no son los mismos que Y' y Z'. Se prefiere generalmente, sin embargo, que Y y Z sean los mismos que Y' y Z', ya que esto reduce el número de etapas químicas implicadas.

En la siguiente descripción de métodos para convertir Y y Z en la cadena  $-CO-CH-C(COOH)-O-$  deseada o en derivados funcionales de la misma se hará solamente referencia a una mitad o parte de cromona pero se sobreentenderá, desde luego, que cuando Y y Z son los mismos que Y' y Z', el procedimiento actuará simultáneamente con ambas mitades.

Un procedimiento preferido implica la conversión

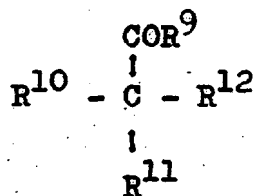


del compuesto en que Y es un grupo  $-\text{CO}-\text{CH}_3$  y Z es un grupo hidroxilo (a saber una o-hidroxiacetofenona sustituida) en una cadena  $-\text{CO}-\text{CH} = \text{C}(\text{COOR})-\text{O}-$  (en que R es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo); es decir



Esta reacción se puede llevar a cabo por un cierto número de caminos. Un camino preferido implica la reacción de la o-hidroxi-acetofenona con un derivado de ácido oxálico de la fórmula:

15



en que  $\text{R}^9$  es un átomo de halógeno o un grupo  $-\text{OR}'$  (en que  $\text{R}'$  es un grupo alcohilo),  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  son átomos de halógeno y  $\text{R}^{12}$  es un grupo  $\text{OR}'$ , o  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  representan juntos un átomo de oxígeno ( $= \text{O}$ ) y  $\text{R}^{12}$  es un átomo de halógeno o un grupo  $\text{OR}'$ .

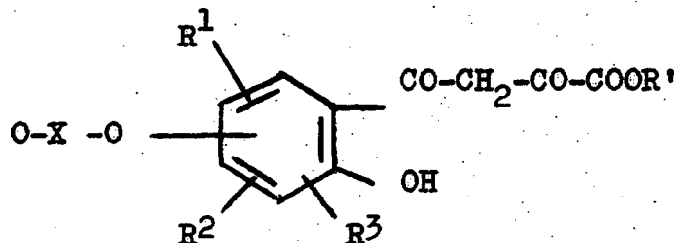
25

Así, un procedimiento particularmente preferido implica la reacción de la orto-hidroxi-acetofenona con un oxalato dialcohílico, tal como oxalato dietílico, preferiblemente en la presencia de un agente de condensación tal como un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo etóxido só

30

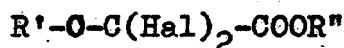


dico, sodamida, sodio metálico o hidruro sódico y convenientemente en la presencia de un disolvente orgánico tal como éter, dioxano, etanol o benceno. Este procedimiento pasa a través de un compuesto intermedio de la fórmula:



10 en que R' es el grupo alcoholo del oxalato dialcoholico, cuyo compuesto intermedio puede ser ciclizado directamente por calentamiento o puede ser aislado y ciclizado calentando en un disolvente apropiado en presencia de un agente de ciclización tal como un ácido.

15 Cuando el derivado de ácido oxálico tiene la fórmula:



20 en la que R'' es un grupo alcoholo, por ejemplo etoxidi-cloroacetato etílico, los reaccionantes son empleados de-seablemente en proporciones sustancialmente equimoleculares y la reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un catalizador metálico tal como platino, paladio o rutenio metálicos finamente divididos. Cuando el derivado de ácido oxálico tiene la fórmula:

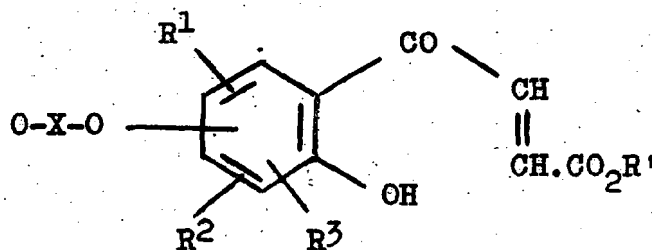


30 por ejemplo cloruro de etil-oxalilo, la reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un agente de fija



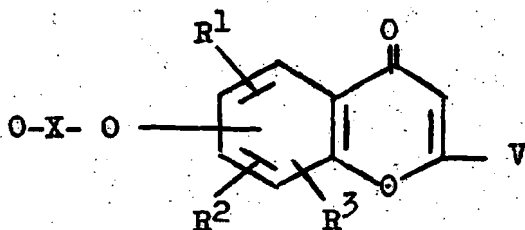
ción de ácido. Cuando el derivado de oxalato es un halogenuro de oxalilo tal como un cloruro de oxalilo, la reacción se lleva a cabo apropiadamente en presencia de un disolvente orgánico y en presencia de un agente de fijación de ácido.

La o-hidroxi-acetofenona puede ser condensada también con un éster del ácido glioxálico para proporcionar un compuesto de la fórmula:



15 que puede ser entonces ciclizado oxidantemente en el ácido cromona-2-carboxílico deseado. La ciclización no oxidante da lugar a la correspondiente cromanona que puede ser convertida en la cromona tal como se describe más abajo.

20 Un camino diferente para la formación del compuesto de cromonilo deseado implica la conversión de Y y Z (cuando Y es  $-\text{COCH}_3$  y Z es  $-\text{OH}$ ) en un compuesto intermedio de la fórmula:



30 en que V es un grupo convertible en un ácido carboxílico,



o un derivado funcional del mismo, y la conversión subsiguiente del grupo V en un grupo de ácido carboxílico o un derivado funcional del mismo.

5 Ejemplos del grupo V son el grupo nitrilo que puede ser hidrolizado a un grupo de ácido carboxílico, y grupos tales como los grupos metilo, hidroximetilo, halo-  
metilo (por ejemplo clorometilo, bromometilo, diclorometi-  
lo, triclorometilo), formilo, acetilo, vinilo y espirilo,  
oxidables o hidrolizables a un grupo de ácido carboxili-  
10 co.

La 2-metilcromona puede ser preparada a partir de la o-hidroxi-acetofenona por condensación con un aceta  
to alcohílico, de una manera similar a la condensación  
antes descrita para el oxalato dialcohílico.

15 La 2-metilcromona sirve también como compuesto intermedio en la preparación de un cierto número de otros derivados oxidables. Así, la 2-metilcromona puede ser con-  
vertida en la correspondiente 2-halometil-cromona, por  
ejemplo por reacción con cloruro de hidrógeno y dióxido  
20 de manganeso en ácido acético en ebullición para producir una 2-clorometilcromona o por reacción con bromo en ácido  
acético para producir la 2-bromometilcromona. La 2-halome-  
tilcromona puede ser oxidada al correspondiente ácido cro-  
mona-2-carboxílico, por ejemplo, con permanganato potasi-  
25 co, o puede ser hidrolizada, utilizando, por ejemplo, óxi-  
do de plata húmedo, para proporcionar la 2-hidroximetil-  
cromona que puede ser oxidada entonces en el ácido cromo-  
na-2-carboxílico, por ejemplo, utilizando, trióxido de  
cromo como agente oxidante en la presencia de ácido acéti-  
30 co y a la temperatura ambiente o por debajo de ella.

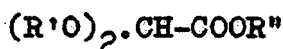


La 2-metilcromona puede ser hecha reaccionar también con p-nitrosodimetilanilina y el producto de reacción puede ser hidrolizado con un ácido mineral diluido para proporcionar la correspondiente 2-formil-cromona que puede ser oxidada al ácido cromona-2-carboxílico correspondiente utilizando, por ejemplo, trióxido de cromo, como reactivo.

La condensación de la 2-metil-cromona con un benzaldehído en presencia de un catalizador de condensación proporciona la 2-estiril-cromona que puede ser oxidada al correspondiente ácido cromona-2-carboxílico utilizando por ejemplo permanganato potásico.

Un cierto número de los derivados de cromona, distintos de la 2-metil-cromona, convertibles en el ácido cromona-2-carboxílico pueden ser preparados directamente a partir de la o-hidroxi-acetofenona.

Así, la 2-formil-cromona puede ser preparada por condensación de un dialcoxiacetato de la fórmula:

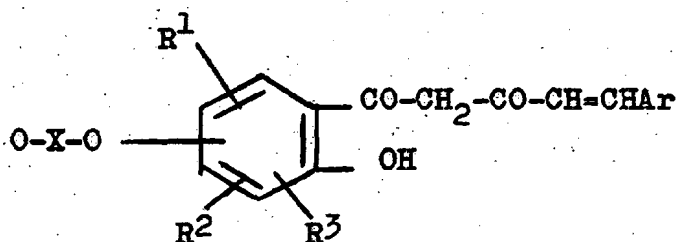


en que R' y R'' tiene las significaciones antes definidas, por ejemplo dietoxiacetato etílico con la o-hidroxi-acetofenona para producir un acetal que subsiguientemente puede ser hidrolizado, por ejemplo, con un ácido mineral diluido, al aldehído, que subsiguientemente puede ser oxidado al ácido carboxílico.



La 2-formil-cromona puede servir también como punto de partida para la preparación de la 2-ciano-cromona. Así, la 2-formil-cromona puede ser hecha reaccionar con hidroxilamina para producir la 2-oximino-cromona que puede ser deshidratada entonces en la 2-ciano-cromona que entonces puede ser hidrolizada en el ácido cromona-2-carboxílico o en la amida del mismo bajo condiciones ácidas.

La 2-estiril-cromona puede ser preparada a partir de la o-hidroxi-acetofenona por reacción con cinamato sódico y anhídrico cinámico (es decir por la reacción de Kostanecki) o por reacción con un halogenuro de cinamoilo, por ejemplo cloruro de cinamoilo, en presencia de un agente de fijación de ácido para producir el éster de cinamato de la o-hidroxi-acetofenona seguido por un tratamiento con una base, por ejemplo carbonato de potasio, en presencia de un disolvente inerte tal como tolueno o benceno para proporcionar una alfa-dicetona de la fórmula:



que es subsiguientemente ciclizada bien por calentamiento directo o por calentamiento en presencia de un agente de ciclización (reacción de Baker Venkataraman).

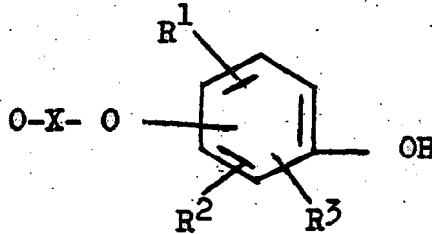
La 2-vinilcromona puede ser preparada similarmente a partir de la o-hidroxi-acetofenona por reacción con acrilato de etilo.

30 El compuesto en el que Y es un átomo de hidróge



no y Z es un grupo hidroxilo, es decir el fenol de la fórmula:

5



10

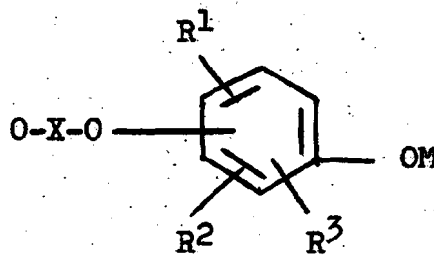
puede ser convertido en el correspondiente ácido cromona-2-carboxílico por un cierto número de métodos.

15

Por ejemplo, el ácido cromona-2-carboxílico puede ser preparado por reacción de ácido acetileno dicarboxílico o de un éster dialcohólico del mismo, por ejemplo acetileno dicarboxilato dietílico, con el fenol o con un fenato de metal alcalino del mismo.

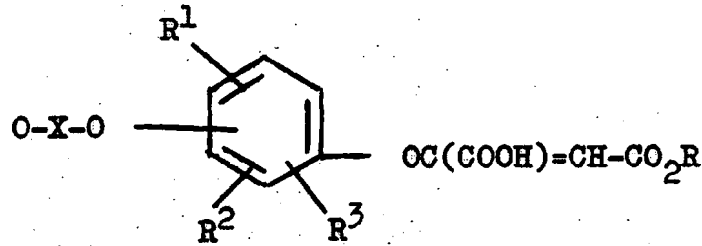
Cuando el ácido acetileno dicarboxílico o el éster del mismo es hecho reaccionar con el fenato de metal alcalino, es decir el compuesto de la fórmula:

20



25

en que M es un átomo de metal alcalino, la reacción se lleva a cabo deseablemente en la presencia de un disolvente o diluyente orgánico inerte para producir un fumarato de la fórmula:



5

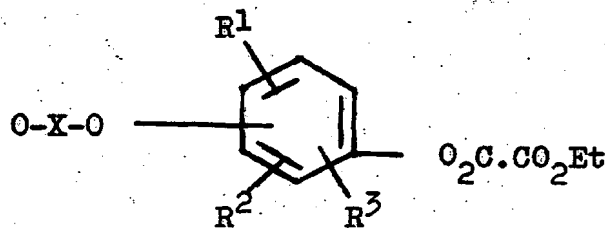
que después, si es necesario después de hidrólisis, es ciclizado en el ácido cromona-2-carboxílico deseado, por ejemplo por calentamiento en presencia de un catalizador de ciclización tal como ácido sulfúrico. En una modificación de este procedimiento, el ácido acetileno-dicarboxílico o el éster del mismo es reemplazado por un ácido halo-fumárico o un éster del mismo, por ejemplo cloro-fumarato dietílico, o por un ácido dihalo-succínico o un éster del mismo.

15

El ácido cromona-2-carboxílico puede ser preparado también a partir del fenol por reacción con un compuesto tal como etoxalilacetato etílico.

20

En otro método el fenol puede ser esterificado, por ejemplo con cloruro de etil etoxalilo para proporcionar un éster de la fórmula:



25

30

que subsiguientemente puede ser ciclizado en presencia de ácido acético o un derivado del mismo (por ejemplo acetato etílico o cloruro de acetilo) para dar el ácido cromona-2-carboxílico deseado.

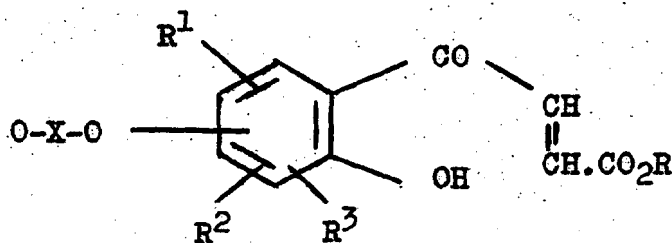
324619

4A



El fenol puede ser condensado alternativamente con anhídrido maléico para dar un compuesto de la fórmula:

5



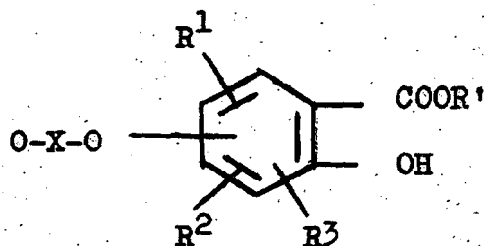
10

que entonces puede ser ciclizado oxidantemente en el ácido cromona-2-carboxílico deseado. La ciclización no oxidante da lugar a la correspondiente cromanona que entonces puede ser convertida en la cromona tal como se describe más abajo.

15

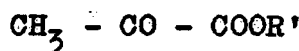
El compuesto en el que Z es un grupo hidroxilo e Y es un grupo  $-COOR'$  es decir el éster de ácido salicílico sustituido de la fórmula:

20



25

puede ser convertido en el ácido cromona-2-carboxílico deseado por reacción con un éster de piruvato de la fórmula:



30

si se desea en la presencia de un agente de condensación tal como un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo etóxi

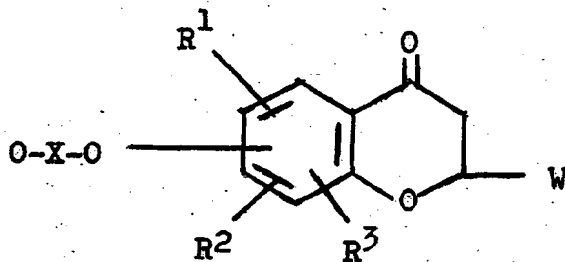


do sódico), sodamida, sodio metálico o hidruro sódico, y preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico tal como etanol o dioxano.

5 Cuando Y y Z forman juntos una cadena  $-\text{CO}-\text{CH}=\overset{\text{W}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{O}-$  en que W es el grupo de ácido carboxílico deseado o un derivado funcional del mismo, evidentemente no será necesaria la modificación de Y y Z. Cuando W es un grupo convertible en un grupo de ácido carboxílico, o un derivado funcional del mismo, tendrá la misma significación que la definida para V anteriormente y puede ser convertido en el correspondiente grupo de ácido carboxílico tal como se describe para V anteriormente.

15 Cuando Y y Z forman juntos una cadena  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\overset{\text{W}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{O}-$ , es decir una cromanona, el grupo W permanecerá invariable o será convertido en un grupo de ácido carboxílico según sea necesario y además la cromanona necesitará ser deshidrogenada en la correspondiente cromona; cuya deshidrogenación se puede llevar a cabo antes o después de cualquier conversión de W.

20 La deshidrogenación de la cromanona de la fórmula:



30 se puede efectuar, por ejemplo, utilizando dióxido de se-



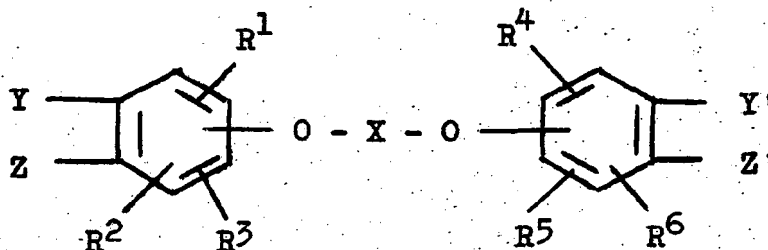
lenio u otros agentes deshidrogenadores apropiados tales como negro de paladio o cloranilo.

Alternativamente, la deshidrogenación se puede llevar a cabo por bromación seguida de desbromhidratación. Así, la cromanona puede ser bromada utilizando N-bromosuccinimida en un disolvente inerte o por tratamiento con perbromuro de piridinio en un disolvente inerte tal como cloroformo en presencia de un catalizador de radicales libres tal como peróxido de benzoilo, para producir el derivado 3-bromo que subsiguientemente puede ser desbromhidratado.

Los procedimientos antes descritos conducen generalmente a la formación de los ácidos cromona-2-carboxílicos como tales o en forma de sus ésteres. Estos pueden ser convertidos fácilmente en otros derivados funcionales, por ejemplo sales o amidas, por métodos convencionales.

La mayoría de los compuestos intermedios producidos por el enlace de las dos mitades de cromona o los precursores de las mismas son por sí mismos nuevos.

De acuerdo con el invento, por lo tanto, se crean, como nuevos compuestos, los compuestos de la fórmula:



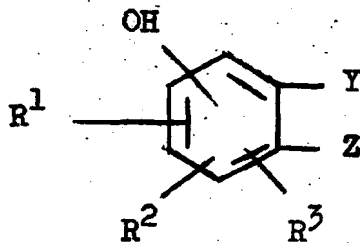
30 en que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X, Y, Z, Y' y Z' tienen las significaciones antes definidas, con tal que no más



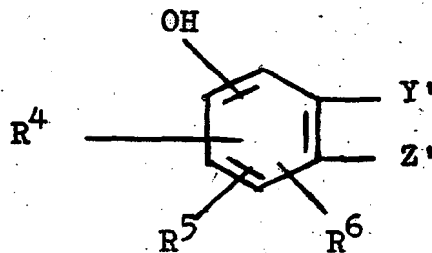
de uno de los Y y Z e Y' y Z' representan una cadena  
 -CO-CH =C(COO)-O- o un derivado funcional de la misma  
 y con tal además de que cuando R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>  
 son hidrógeno e Y e Y' son grupos COCH<sub>3</sub> y Z y Z' son gru-  
 5 pos hidroxilo, X no sea un grupo -CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>- que enla-  
 za las dos posiciones para con los grupos Y e Y'.

Este invento crea también un procedimiento para  
 la preparación de los nuevos compuestos intermedios que  
 comprende hacer reaccionar en una o más etapas:

10 (a) Un compuesto de la fórmula:



(b) Un compuesto de la fórmula:



25 y (c) un compuesto de la fórmula:



en que A y B tienen las significaciones antes definidas.

30 Con el fin de que se pueda comprender bien el  
 invento, se dan los siguientes ejemplos solamente a titu-



lo de ilustración.

Ejemplo 1:

(a) 1,3-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)propano. Una mezcla de 30,4 partes de 2,6-dihidroxiacetofenona, 20,2 partes de 1,3-dibromopropano y 12,8 partes de carbonato potásico en polvo, fue calentada bajo reflujo en 200 partes en volumen de acetona durante 72 horas. La solución en acetona fue filtrada y el residuo sólido fue lavado primeramente con acetona y después con agua. El filtrado en acetona y los lavados combinados fueron evaporados dejando un aceite, que al ser hervido con éter, dio cristales de color amarillo pálido. Estos fueron combinados con el sólido primeramente obtenidos y extraídos con isopropanol en reflujo en un extractor Soxhlet durante varios días para obtener 16,1 partes de 1,3-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)propano en forma de cristales casi incoloros que funden entre 184 y 185°C.

Análisis:

Encontrado: C, 65,4; H, 5,68%

$C_{19}H_{20}O_6$  requiere: C, 66,2; H, 5,81%

(b) Ester dietílico de 1,3-bis(2-carboxicromono-5-iloxi)propano.

Una solución de 6,9 partes de 1,3-bis-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)propano en 15 partes en volumen de oxalato dietílico fue añadida a una solución de 3 partes de sodio en 30 partes en volumen de etanol y 50 partes en volumen de benceno, y la mezcla fue calentada suavemente bajo reflujo durante 20 horas. Entonces ésta fue vertida en un gran volumen de éter y el sólido precipitado fue filtrado,

324619



lavado con éter y secado. Entonces fue disuelto en agua y acidificado para obtener un sólido pegajoso. Este fue hervido con aproximadamente 50 partes de etanol que contenía una cantidad catalítica de ácido clorhídrico durante aproximadamente 10 minutos, cuando los cristales comenzaron a formarse. La solución fue enfriada y filtrada para obtener 7,4 partes de un sólido que funde entre 178 y 180°C. Este fue recristalizado a partir de 200 partes en volumen de una mezcla 1:2 de benceno y etanol para obtener una primera cosecha de 4,5 partes del éster dietílico de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)propano, fue funde entre 182 y 183°C.

Análisis:

Encontrado: C, 63,2; H, 4,60%

$C_{27}H_{24}O_{10}$  requiere: C, 63,7; H, 4,72%

(c) Sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)propano.

Una suspensión de 3 partes del éster dietílico de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)propano en 50 partes en volumen de etanol en ebullición fue tratada con 11,6 partes en volumen de hidróxido sódico acuoso 1,015 N. se añadió agua hasta que se obtuvo una solución transparente. Esta fue tratado con carbón vegetal, filtrada y concentrada por ebullición, con la ocasional adición de más etanol. Al enfriar se obtuvieron 2,2 partes de cristales incoloros de la sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)propano monohidratado.

324619

448

**Análisis:**

Encontrado: C, 54,1; H, 2,86%

 $C_{23}H_{14}Na_2O_{10}H_2O$  requiere: C, 53,7; H, 3,11%**Ejemplo 2:****(a) 1,3-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano.**

Por el método del ejemplo 1 (a), 10 partes de 2,6-dihidroxiacetofenona, 4,6 partes de carbonato potásico y 7,15 partes de 1,3-dibromopropan-2-ol fueron hechas reaccionar en acetona para obtener 3 partes de 1,3-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano puro en forma de cristales incoloros que funden entre 165 y 166°C.

**Análisis:**

Encontrado: C, 63,5; H, 5,86%

 $C_{19}H_{20}$  requiere: C, 63,3; H, 5,56%**(b) 1,3-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano.**

A una solución de 970 partes de 2,6-dihidroxiacetofenona y 325 partes de epiclorhidrina en 2.500 partes de isopropanol caliente se añadió, con agitación bajo reflujo, una solución de 233 partes de KOH al 85% en 2.500 partes de isopropanol y suficiente agua (aproximadamente 100 partes) para disolver el sólido. La mezcla fue calentada, con agitación, bajo reflujo durante 48 horas. Después se separó por destilación la mitad del disolvente y se añadieron 5.000 partes de agua. La mezcla fue enfriada y el sólido fue separado por filtración y lavado con isopropanol y éter. Este fue recristalizado entonces a partir de 12.500 partes de isopropanol para obtener una primera cosecha de 380 partes y una segunda cosecha, después de con-



centración, de 300 partes de 1,3-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano idéntico al obtenido en el ejemplo 2 (a), anterior.

5      (c) Ester dietílico de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano.

10      Por el método del ejemplo 1 (b), 4,6 partes de 1,3-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano fueron hechas reaccionar con oxalato dietílico y el producto fue ciclizado para obtener 4,4 partes de éster dietílico puro de 1,3-bis(2-carboxicromon-2-iloxi)-2-hidroxiopropano en forma de cristales de color amarillo pálido que funden entre 180 y 182°C a partir de una mezcla de benceno y gasolina.

Análisis:

15      Encontrado:                      C, 61,5; H, 4,61%

$C_{27}H_{24}O_{11}$  requiere:            C, 61,8; H, 4,57%

(d) Sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano.

20      Por el método del ejemplo 1 (c), 4 partes del éster dietílico de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano fueron saponificadas para obtener 3,2 partes de la sal disódica tetrahidratada en forma de cristales incoloros a partir de alcohol acuoso.

25      Análisis:

Encontrado:                      C, 47,8; H, 3,8; Na, 7,7%

$C_{23}H_{14}Na_2O_{11} \cdot 4H_2O$  requiere:    C, 47,3; H, 3,79; Na, 7,7%

(e) 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano.

30      Una solución de la sal disódica de 1,3-bis(2-car



boxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano en agua fue acidificada y el precipitado fue recristalizado a partir de etanol más éter para obtener 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano monohidratado en forma de cristales incoloros que funden con descomposición entre 216 y 217°C.

Análisis:

Encontrado: C, 56,7; H, 3,44%

$C_{23}H_{16}O_{11}H_2O$  requiere: C, 56,8; H, 3,70%

La deshidratación del monohidrato en vacío a 110°C proporcionó el ácido anhidro que funde entre 241 y 242°C con descomposición.

(f) Sal cálcica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano.

La sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano (0,8 partes) disuelta en el volumen mínimo de agua caliente fue tratada con una solución de 0,225 partes de nitrato cálcico en un pequeño volumen de agua, para obtener la sal cálcica escasamente soluble. La mezcla fue enfriada y filtrada, y el sólido fue lavado con agua fría y secado a 110°C.

Análisis:

Encontrado: Ca, 7,19%

$C_{23}H_{14}CaO_{11}3H_2O$  requiere: Ca, 7,14%

(g) Sal magnésica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano.

Una suspensión de 2 partes de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano en 20 partes de agua fue tratada con 0,36 partes de carbonato magnésico. La mezcla fue hervida con agitación hasta resultar homogénea, fue



enfriada, filtrada y secada a 110°C para obtener 2,3 partes de la sal magnésica.

(h) Sal de dipiperidina de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano.

5

Una suspensión de 2 partes de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano en 20 partes de agua fue tratada con 0,7 partes de piperidina. La mezcla fue calentada bajo reflujo hasta que se obtuvo una solución transparente después de lo cual fue enfriada y deshidratada por secado por congelación para obtener 2,8 partes de la sal de dipiperidina de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano.

10

Análisis:

Encontrado: C, 59,0; H, 6,12; N, 4,00%

15

$C_{33}H_{36}NO_{11} \cdot 2H_2O$  requiere: C, 59,1; H, 5,67; N, 4,18%

Ejemplo 3:

(a) 1,4-bis(2-acetil-3-hidroxiifenoxi)but-2-eno.

20

Por el método del ejemplo 1 (a), 15,2 partes de 2,6-dihidroxiacetofenona fueron condensadas con 10,7 partes de 1,4-dibromobut-2-eno para obtener 6 partes de 1,4-bis(2-acetil-3-hidroxiifenoxi)but-2-eno que funde entre 145° y 146°C a partir de acetona.

(b) 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)but-2-eno.

25

Por el método del ejemplo 1 (b), 5 partes de 1,4-bis(2-acetil-3-hidroxiifenoxi)but-2-eno fueron condensadas con oxalato dietílico para obtener 3 partes del éster dietílico de 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)but-2-eno en forma de cristales de color amarillo que funden entre 215 y 217°C a partir de etanol.

30



Análisis:

Encontrado: C, 64,1; H, 4,69%

$C_{28}H_{24}O_{11}$  requiere: C, 64,6; H, 4,6%

5 La saponificación de 2 partes del éster dietílico de 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)but-2-eno por el método del ejemplo 1 (c) proporcionó 1,5 partes de la sal disódica.

10 La acidificación de una solución acuosa de esta sal de sodio proporcionó el ácido libre monohidratado, que funde entre 193 y 195°C.

Análisis:

Encontrado: C, 59,6; H, 3,56%

$C_{24}H_{16}O_{10}H_2O$  requiere: C, 59,7; H, 3,73%

15 Ejemplo 4:

1,12-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2,11-dihidroxi-4,9-dioxadodecano.

20 Una solución de 10 partes de 2,6-dihidroxiacetofenona, 5,6 partes de butano-1,4-diol-diglicidil éter y 0,1 partes de solución acuosa al 40% de hidroxido de benciltrimetilamonio en 14 partes de dioxano fue calentada a 100°C en un recipiente cerrado durante 60 horas. El dioxano fue separado bajo presión reducida dejando un aceite amarillo espeso. Esto fue extraído varias veces  
25 con éter a ebullición y los extractos combinados fueron precipitados fraccionadamente con gasolina. La primera fracción, que era aproximadamente 5 partes de un aceite amarillo claro, no pudo ser cristalizada o destilada pero tenía un especto infrarrojo concordante con el esperado  
30 para el 1,12-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2,11-dihidroxi-



droxi-4,9-dioxadodecano. Este fue condensado con oxalato dietílico por el método del ejemplo 1 (b) para obtener 3 partes del éster dietílico de 1,12-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2,11-dihidroxi-4,9-dioxadodecano en forma de un aceite. Este aceite fue agitado y calentado con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta disolverse. La solución fue filtrada y acidificada con ácido clorhídrico diluido. El precipitado fue disuelto en etanol más acetato etílico, tratado con carbón vegetal, filtrado y precipitado con gasolina y el sólido fue recristalizado a partir de acetona más éter para obtener una parte de 1,12-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2,11-dihidroxi-4,9-dioxadodecano dihidratado puro en forma de cristales incoloros que funden con descomposición a 80°C.

15 **Análisis:**

Encontrado: C, 55,3; H, 5,24%

$C_{30}H_{30}O_{14} \cdot 2H_2O$  requiere: C, 55,3; H, 5,22%

El 1,12-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2,11-dihidroxi-4,9-dioxadodecano dihidratado (0,325 partes) fue disuelto en una solución de 0,084 partes de bicarbonato sódico en 100 partes de agua. La solución fue filtrada y se cada por congelación para obtener 0,3 partes de la sal di sódica tetrahidratada.

**Análisis:**

25 Encontrado: C, 48,7; H, 4,75%

$C_{30}H_{28}Na_2O_{14} \cdot 4H_2O$  requiere: C, 49,3; H, 4,9%

Ejemplo 5:

(a) 1,4-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)butano.

30 Por el método del ejemplo 1 (a), la 2,6-dihidro



xiacetofenona fue hecha reaccionar con 1,4-dibromobutano para obtener 1,4-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)butano que funde entre 219 y 221°C a partir de benceno.

Análisis:

5 Encontrado: C, 66,0; H, 6,0%

$C_{20}H_{22}O_6$  requiere: C, 67,0; H, 6,2%

(b) Ester dietílico de 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)butano.

10 Por el método del ejemplo 1 (b) el 1,4-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)butano fue condensado con oxalato dietílico para formar el éster dietílico de 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)butano que funde entre 195 y 199°C a partir de una mezcla de acetato etílico e isopropanol.

15 Análisis:

Encontrado: C, 62,4; H, 5,1%

$C_{28}H_{26}O_{10}H_2O$  requiere: C, 62,3; H, 5,2%

(c) 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)butano.

20 El éster dietílico de 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)butano fue hidrolizado por calentamiento con bicarbonato sódico acuoso hasta resultar disuelto, por filtración y acidificación de la solución. El precipitado fue recristalizado a partir de metanol para obtener 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)butano monohidratado puro que funde entre 228 y 230°C.

25

Análisis:

Encontrado: C, 58,6; H, 3,95%

$C_{24}H_{18}O_{10}H_2O$  requiere: C, 59,5; H, 4,2%



Este ácido fue disuelto en una cantidad equivalente de solución de bicarbonato sódico y fue secado por congelación para obtener la sal disódica.

Ejemplo 6:

1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)pentano.

La 2,6-dihidroxiacetofenona fue hecha reaccionar con 1,5-dibromopentano como en el ejemplo 1 (a) para obtener 1,5-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)pentano que funde entre 131 y 133°C a partir de benceno.

Análisis:

Encontrado: C, 67,4; H, 6,3%

$C_{21}H_{24}O_6$  requiere: C, 67,7; H, 6,5%

Esta dicetona fue condensada con oxalato dietílico como en el ejemplo 1 (b) para obtener el éster dietílico de 1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)pentano, que funde entre 150 y 152°C a partir de etanol.

Análisis:

Encontrado: C, 64,6; H, 5,3%

$C_{29}H_{28}O_{10}$  requiere: C, 64,8; H, 5,3%

El éster fue hidrolizado como en el ejemplo 5 (c) para obtener el ácido en forma de un monohidrato que funde entre 226 y 228°C a partir de etanol.

Análisis:

Encontrado: C, 60,3; H, 4,7%

$C_{25}H_{20}O_{10}H_2O$  requiere: C, 60,2; H, 4,4%

El ácido fue convertido subsiguientemente en la sal disódica por el método del ejemplo 5 (c).

Ejemplo 7:

1,6-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)hexano.



La 2,6-dihidroxiacetofenona fue hecha reaccionar con 1,6-dibromohexano como en el ejemplo 1 (a) para obtener 1,6-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)hexano que funde entre 147,5º y 148,5ºC a partir de etanol.

5 Análisis:

Encontrado: C, 68,1; H, 6,7%

$C_{22}H_{26}O_6$  requiere: C, 68,4; H, 6,8%

Esta dicetona fue condensada con oxalato dietílico por el método del ejemplo 1 (b) para obtener el éster dietílico de 1,6-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)hexano que funde entre 154,5º y 155ºC a partir de etanol.

10

Análisis:

Encontrado: C, 65,0; H, 5,4%

$C_{30}H_{30}O_{10}$  requiere: C, 65,4; H, 5,5%

15

El éster fue hidrolizado como en el ejemplo 5 (c) para obtener el ácido monohidratado que funde entre 228 y 230ºC a partir de dioxano.

Análisis:

Encontrado: C, 60,2; H, 4,9%

20

$C_{26}H_{22}O_{10}H_2O$  requiere: C, 60,9; H, 4,7%

La sal disódica del ácido fue preparada subsiguientemente como en el ejemplo 5 (c).

Ejemplo 8:

25

1,10-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)decano.

La 2,6-dihidroxiacetofenona fue condensada con 1,10-dibromodecano como en el ejemplo 1 (a) para obtener 1,10-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)decano que funde entre 102,5º y 104ºC a partir de acetato etílico.

324619

4



Análisis:

Encontrado: C, 70,0; H, 7,4%

$C_{26}H_{34}O_6$  requiere: C, 70,6; H, 7,7%

5

Esta dicetona fue hecha reaccionar con oxalato dietílico como en el ejemplo 1 (b) para obtener el éster dietílico de 1,10-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)decano, que funde entre 146,5 y 148°C a partir de etanol más dioxano.

Análisis:

Encontrado: C, 67,4; H, 6,45%

10

$C_{34}H_{38}O_{10}$  requiere: C, 67,3; H, 6,3%

El éster fue hidrolizado hirviendo con bicarbonato sódico acuoso para obtener la sal disódica escasamente soluble que fue recristalizada a partir de agua.

Análisis:

15

Encontrado: C, 61,0; H, 5,2%

$C_{30}H_{28}Na_2O_{10}$  requiere: C, 60,6; H, 4,7%

Ejemplo 9:

20

1,7-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2,6-dihidroxi-4-oxaheptano.

La 2,6-dihidroxiacetofenona fue hecha reaccionar con éter diglicídico como en el ejemplo 4, para obtener 1,7-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)2,6-dihidroxi-4-oxaheptano que funde entre 129 y 131°C a partir de acetato etílico más gasolina.

25

Análisis:

Encontrado: C, 60,4; H, 6,3%

$C_{22}H_{26}O_9$  requiere: C, 60,8; H, 6,0%

30

Esta dicetona fue hecha reaccionar con oxalato dietílico para obtener el éster dietílico de biscromona en



forma de un aceite que no pudo ser cristalizado. Este éster fue hidrolizado como en el ejemplo 5 (c) para obtener 1,7-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2,6-dihidroxi-4-oxaheptano monohidratado que funde entre 216 y 218°C.

5 Análisis:

Encontrado: C, 55,6; H, 3,4%

$C_{26}H_{22}O_{13}H_2O$  requiere: C, 55,7; H, 4,3%

La sal disódica fue preparada subsiguientemente como en el ejemplo 5 (c)

10

Ejemplo 10:

1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-oxapentano.

La 2,6-dihidroxiacetofenona fue condensada con éter 2,2'-dibromo-dietílico, como en el ejemplo 1 (a) para obtener 1,5-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-3-oxapentano que funde entre 120,5 y 121,5°C a partir de metanol.

15

Análisis:

Encontrado: C, 63,5; H, 5,1%

$C_{22}H_{22}O_7$  requiere: C, 64,1; H, 5,9%

20

Este fue condensado con oxalato dietílico como en el ejemplo 1 (b) para obtener el éster dietílico de 1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-oxapentano que funde entre 129 y 131,5°C a partir de metanol.

Análisis:

25

Encontrado: C, 62,3; H, 4,9%

$C_{28}H_{26}O_{11}$  requiere: C, 62,4; H, 4,9%

El éster fue hidrolizado como en el ejemplo 5 (c) para obtener el ácido que funde entre 219 y 220°C a partir de etanol más dioxano.

324619



Análisis:

Encontrado: C, 59,8; H, 3,9%

$C_{24}H_{18}O_{11}$  requiere: C, 59,8; H, 3,8%

5 La sal disódica del ácido fue preparada subsiguientemente como en el ejemplo 5 (c).

Ejemplo 11:

1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2,3-dihidroxiбутano.

10 La 2,6-dihidroxiacetofenona fue hecha reaccionar con 1,2: 3,4-bisepoxibutano como en el ejemplo 4 para obtener 1,4-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2,3-dihidroxiбутano, que funde entre 211 y 212°C a partir de dioxano.

Análisis:

Encontrado: C, 61,0; H, 5,7%

15  $C_{20}H_{22}O_8$  requiere: C, 61,5; H, 5,7%

Este fue condensado con oxalato dietílico como en el ejemplo 1 (b) para obtener el éster dietílico de 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2,3-dihidroxiбутano que funde entre 224 y 226°C.

20 Análisis:

Encontrado: C, 59,2; H, 4,6%

$C_{28}H_{26}O_{12}$  requiere: C, 60,6; H, 4,7%

25 Este fue hidrolizado por el método del ejemplo 5 (c) para obtener el ácido en forma de un dihidrato que funde entre 260 y 262°C.

Análisis:

Encontrado: C, 54,0; H, 3,7%

$C_{24}H_{18}O_{12} \cdot 2H_2O$  requiere: C, 54,0; H, 4,1%

30 Este fue convertido subsiguientemente en la sal disódica como en el ejemplo 5 (c).

Ejemplo 12:1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxitbutano.

La 2,6-dihidroxiacetofenona fue condensada con 1-bromo-3,4-epoxibutano y hirviendo en acetona en presencia de carbonato potásico para obtener 1,4-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxitbutano que funde entre 207,5° y 208,5°C a partir de metanol.

## Análisis:

Encontrado: C, 63,4; H, 5,8%

10  $C_{20}H_{22}O_7$  requiere: C, 64,2; H, 5,9%

Este fue condensado con oxalato dietílico como en el ejemplo 1 (b) para obtener el éster dietílico de 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxitbutano que funde entre 216 y 217°C, a partir de una mezcla de cloroformo, acetato etílico y gasolina.

## Análisis:

Encontrado: C, 62,7; H, 5,2%

$C_{28}H_{26}O_{11}$  requiere: C, 62,4; H, 4,9%

Este fue hidrolizado como en el ejemplo 5 (c) para obtener el ácido en forma de un monohidrato que funde entre 226 y 227°C.

## Análisis:

Encontrado: C, 57,1; H, 3,9%

25  $C_{24}H_{18}O_{11} H_2O$  requiere: C, 57,6; H, 4,0%

Este fue convertido subsiguientemente en la sal disódica como en el Ejemplo 5 (c).

Ejemplo 13:1,5-bis(2-carboxicromon-7-iloxi)pentano.

30 El 7-hidroxicromona-2-carboxilato etílico fue



condensado con medio equivalente de 1,5-dibromopentano ca  
lentando en acetona en presencia de carbonato potásico pa  
ra obtener el éster dietílico de 1,5-bis(2-carboxicromon-  
7-iloxi)pentano que funde entre 148 y 150°C a partir de  
5 etanol.

Análisis:

Encontrado: C, 64,6; H, 5,3%

$C_{29}H_{28}O_{10}$  requiere: C, 64,8; H, 5,3%

10 Este éster fue hidrolizado como en el ejemplo  
5 (c) para obtener el ácido que funde entre 283 y 284°C.

Análisis:

Encontrado: C, 61,8; H, 4,2%

$C_{25}H_{20}O_{10}$  requiere: C, 62,4; H, 4,2%

15 El ácido fue convertido subsiguientemente en la  
sal disódica por el método del ejemplo 5 (c).

Ejemplo 14:

1,10-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-3,8-dioxa-4,7-dioxodeca-  
no.

20 El 5-(2-hidroxietoxi)cromona-2-carboxilato etí-  
lico (1,4 partes) y 0,4 partes de cloruro de succinilo  
fueron disueltos en cloroformo y tratados con 0,5 partes  
de piridina. La mezcla fue calentada bajo reflujo durante  
16 horas. La solución en cloroformo fue lavada con ácido  
25 clorhídrico diluido, con solución de carbonato sódico y  
agua y fue secado sobre sulfato sódico. El cloroformo fue  
destilado para dejar un aceite que fue solidificado por  
trituration con gasolina. Fue recristalizado a partir de  
30 etanol para obtener 0,2 partes del éster dietílico de  
1,10-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-3,8-dioxa-4,7-dioxodeca



no que funde entre 144<sup>o</sup> y 146<sup>o</sup>C.

Análisis:

Encontrado: C, 60,5; H, 4,97%

$C_{32}H_{30}O_{14}$  requiere: C, 60,2; H, 4,69%

5

Ejemplo 15:

1,5-bis(2-carboxi-8-clorocromon-5-iloxi)pentano.

Una mezcla de 4,62 partes de 1,5-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)pentano (del ejemplo 6) y 2,7 partes de cloruro de sulfurilo en 300 partes de éter seco, fue agitada durante 7 horas a la temperatura ambiente. La solución fue filtrada y evaporada hasta sequedad dejando un sólido amarillo. Este fue recristalizado a partir de éter para obtener 2,36 partes de 1,5-bis(2-acetil-4-cloro-3-hidroxifenoxi)pentano en forma de prismas de color amarillo pálido que funden a 96<sup>o</sup>C.

15

Este fue condensado con oxalato dietílico como en el ejemplo 1 (b) para obtener el éster dietílico de 1,5-bis(2-carboxi-8-clorocromon-5-iloxi)pentano que funde entre 162 y 164<sup>o</sup>C a partir de etanol.

20

Análisis:

Encontrado: C, 57,7; H, 4,3%

$C_{29}H_{26}Cl_2O_{10}$  requiere: C, 57,5; H, 4,3%

El éster fue hidrolizado como en el ejemplo 5 (c) para obtener el ácido que funde a 244<sup>o</sup>C a partir de etanol.

25

Análisis:

Encontrado: C, 54,2; H, 4,6; Cl, 12,9%

$C_{25}H_{18}Cl_2O_{10}$  requiere: C, 54,7; H, 3,28; Cl, 12,9%

30

El ácido fue convertido en la sal disódica por



el método del ejemplo 5 (c).

Ejemplo 16:

(a) 2-(2,3-epoxipropoxi)-6-hidroxiacetofenona.

5                   A una mezcla de 5,68 partes de 2,6-dihidroxiace-  
 tofenona, 10,3 partes de epiclorhidrina y 3 partes (en vo-  
 lumen) de etanol, que fue agitada y puesta suavemente en  
 reflujo, se añadió lentamente una solución de 2,58 partes  
 de hidróxido potásico en 7 partes (en volumen) de etanol  
 10 y 1 parte (en volumen) de agua. La mezcla fue entonces agi-  
 tada y puesta en reflujo durante 1 hora, entonces después  
 de enfriar se añadió un exceso de agua y el producto fue  
 extraído en éter y la solución fue secada sobre sulfato  
 sódico. Después de separar el agente secador y el disol-  
 15 vente, quedaron 5 partes de un aceite bruto. Este aceite  
 fue extraído utilizando éter de petróleo o gasolina ca-  
 liente (p. de eb. 40-60°C) y al enfriar se separaron  
 cristales amarillos de 2-(2,3-epoxipropoxi)-6-hidroxiace-  
 tofenona, p. de f. 61-63°C.

20 Análisis:

Encontrado:                   C, 63,5; H, 5,7%

$C_{11}H_{12}O_4$  requiere:           C, 63,45; H, 5,8%

(b) 1-(2-acetil-3-hidroxi-fenoxi)-3-(4-acetil-3-hidroxi-fenoxi)-2-hidroxi-propano.

25                   Una mezcla de 5 partes de 2-(2,3-epoxipropoxi)-  
 6-hidroxi-acetofenona, 3,8 partes de resacetofenona, 20  
 partes (en volumen) de dioxano y 5 gotas de solución de  
 hidróxido de trimetilbencilamonio, fue calentada a 100°C  
 en un recipiente cerrado durante la noche. Después de en-  
 30 friar el producto se separó por cristalización y fue re-



cristalizado a partir de dioxano para producir 2 partes de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-3-(4-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano que funde entre 182 y 185°C.

Análisis:

5 Encontrado: C, 62,8; H, 5,4%

$C_{19}H_{20}O_7$  requiere: C, 63,3; H, 5,6%

(c) 2-(3-cloro-2-hidroxiopropoxi)-6-hidroxiacetofenona.

10 Una mezcla de 10 partes de 2,6-dihidroxiacetofenona, 7 partes de epiclorhidrina en 18 partes (en volumen) de dioxano y 5 gotas de Triton B, fue calentada a 100°C en un recipiente cerrado durante 2-1/2 días. El disolvente fue separado entonces bajo presión reducida y se añadió un exceso de éter al residuo. La solución en éter fue de-

15 cantada desde la parte insoluble, fue lavada con agua (2 x 50 partes) y carbonato sódico 2 N (3 x 25 partes). El disolvente fue separado después de secar sobre sulfato sódico y el residuo fue purificado por cromatografía utilizando una columna de alúmina y éter como eluyente. El

20 aceite fue destilado para obtener 2-(3-cloro-2-hidroxiopropoxi)-6-hidroxiacetofenona (6 partes) en forma de un aceite amarillo, p. de eb. 166-168°C a 1,5 mm de Hg.

Análisis:

Encontrado: C, 53,7; H, 5,26%

25  $C_{11}H_{13}ClO_4$  requiere: C, 54,0; H, 5,32%

(d) 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-3-(4-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano.

30 A la anterior clorhidrina (6 partes) se añadieron 3,8 partes de resacetofenona, 3,5 partes de carbonato

324619



potásico anhidro y 50 partes (en volumen) de acetona seca. Esta mezcla fue puesta en reflujo durante 2 días. Entonces se filtró el material insoluble, después de enfriar, y se agitó en agua para separar el material inorgánico.

5 La recristalización del residuo a partir de dioxano produjo 0,7 partes de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-3-(4-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano que funde entre 182 y 185°C e idéntico al producto de (b) anterior. A partir del filtrado de acetona se obtuvieron otras 2 partes de este producto.

10

(e) 1-(2-etoxicarbonilcromon-5-iloxi)-3-(2-etoxicarbonilcromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano.

Por el método del ejemplo 1 (b), el 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-3-(4-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano fue condensado con oxalato dietílico para formar 1-(2-etoxicarbonilcromon-5-iloxi)-3-(2-etoxicarbonilcromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano que funde entre 193 y 195,5°C a partir de etanol más dioxano.

15

Análisis:

20

Encontrado: C, 62,0; H, 4,3%

$C_{27}H_{24}O_{11}$  requiere: C, 61,8; H, 4,6%

(f) 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-(2-carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano.

25

El éster de (e) anterior fue hidrolizado como en el ejemplo 5 (c) para obtener el ácido que funde entre 194 y 200°C con reblandecimiento preliminar.

Análisis:

Encontrado: C, 55,2; H, 3,96%

30

$C_{23}H_{16}O_{11}H_2O$  requiere: C, 54,7; H, 3,94



Este ácido fue disuelto en una cantidad equivalente de solución de bicarbonato sódico y fue secado por congelación para obtener la sal disódica.

Ejemplo 17:

(a) 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-5-(4-acetil-3-hidroxifenoxi)pentano.

Una mezcla de 5,1 partes de 2,6-dihidroxiacetofenona, 7,7 partes de 1,5-dibromopentano y 2,3 partes de carbonato potásico anhidro en 100 partes (en volumen) de acetona anhidra, fue puesta en reflujo durante 20 horas. Un examen de esta mezcla por cromatografía en capa delgada mostró invariable la 2,6-dihidroxiacetofenona, y el 1,5-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)pentano y dejó sospechar que estaba presente la 2-(5-bromopentiloxi)-6-hidroxiacetofenona. La solución en acetona fue concentrada a la mitad de su volumen y el residuo fue separado por filtración. Después de lavar con agua, este residuo produjo 1,9 partes de 1,5-bis (2-acetil-3-hidroxi-fenoxi)pentano. El filtrado fue recogido hasta sequedad y cromatografiado sobre una columna de alúmina utilizando éter como eluyente. La 2-(5-bromo-pentiloxi)-6-hidroxiacetofenona salió en las primeras fracciones, tal como se confirma por la cromatografía en capa delgada. La evaporación de estas fracciones recogidas produjo 5 partes en forma de un aceite que fue utilizado como sigue sin nueva purificación. Así, una mezcla de 2,4 partes del aceite bruto, 1,2 partes de resacetofenona, 1 parte de carbonato potásico anhidro y 40 partes (en volumen) de acetona seca, fue puesta en reflujo durante 20 horas. Después de enfriar, la solución en acetona



na fue filtrada y evaporada hasta sequedad. El residuo fue cristalizado a partir de metanol-agua para producir 1,85 partes de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-5-(4-acetil-3-hidroxifenoxi)pentano que funde entre 91 y 91,5°C.

5 Análisis:

Encontrado: C, 67,3; H, 6,7%

$C_{21}H_{24}O_6$  requiere: C, 67,7; H, 6,5%

(b) 1-(2-etoxicarbonilcromon-5-iloxi)-5-(2-etoxicarbonilcromon-7-iloxi)pentano.

10

Por el método del ejemplo 1 (b) el 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-5-(4-acetil-3-hidroxifenoxi)pentano fue condensado con oxalato dietílico para producir el producto deseado que cristaliza a partir de etanol y funde entre 149 y 152°C.

15

Análisis:

Encontrado: C, 64,1; H, 5,3%

$C_{29}H_{28}O_{10}$  requiere: C, 64,9; H, 5,3%

(c) 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-5-(2-carboxicromon-7-iloxi)pentano.

20

A 1,0012 partes del anterior bis-éter en 30 partes (en volumen) de metanol se añadió una cantidad de hidróxido sódico 0,969 N en metanol justamente suficiente para la hidrólisis del éster. Esta mezcla fue entonces calentada sobre el baño de vapor de agua durante media hora, el disolvente fue separado por destilación y el residuo fue recogido en agua y filtrado, el filtrado fue entonces acidificado con ácido clorhídrico diluido. El sólido que se separó mostró ser difícil de filtrar, y por esto fue se

30



parado de los líquidos por centrifugación, lavado dos veces con agua y nueva centrifugación. El 1-(2-carboxi-cromón-5-iloxi)-5-(2-carboxicromon-7-iloxi)pentano (0,25 partes) fue cristalizado a partir de etanol y tenía un punto de fusión entre 249 y 251°C con reblandecimiento preliminar.

Análisis:

Encontrado: C, 60,3; H, 4,4%

$C_{25}H_{20}O_{10} \cdot H_2O$  requiere: C, 60,2; H, 4,45%

Este ácido fue disuelto en una cantidad equivalente de solución de bicarbonato sódico y fue secado por congelación para obtener la sal disódica.

Ejemplo 18:

(a) 1,3-bis(2-acetil-3-hidroxi-5-metilfenoxi)-2-hidroxipropano.

A una solución de etóxido sódico en etanol (a partir de 0,83 partes de sodio y 20 partes en volumen de etanol) se añadió una solución de 12 partes de 2,6-dihidroxi-4-metilacetofenona y 3,34 partes de epiclorhidrina en 10 partes (en volumen) de etanol. La mezcla resultante fue agitada y puesta en reflujo durante 4 horas; después de enfriar se añadieron 250 partes de agua y el sólido fue aislado por filtración. La cristalización de este sólido a partir de etanol produjo 4,15 partes de 1,3-bis(2-acetil-3-hidroxi-5-metilfenoxi)-2-hidroxipropano que funde entre 185 y 186°C.

Análisis:

Encontrado: C, 64,1; H, 6,3%

$C_{21}H_{24}O_7$  requiere: C, 64,9; H, 6,2%



(b) 1,3-bis(2-carboxi-7-metilcromon-5-iloxi)-2-hidroxi-  
propano.

Por el método del ejemplo 1 (b) el anterior com-  
puesto fue condensado con oxalato dietílico para producir  
5 1,3-bis(2-etoxicarbonil-7-metilcromon-5-iloxi)-2-hidroxi-  
propano que cristaliza a partir de etanol en forma de agu-  
jas incoloras que funden entre 194 y 196°C. El éster fue  
hidrolizado como en el ejemplo 5 (c) para obtener el áci-  
do en forma del monohidrato que cristaliza a partir de  
10 dioxano acuoso y funde entre 240 y 241°C.

Análisis:

Encontrado C, 58,3; H, 4,4%

$C_{25}H_{20}O_{11} \cdot H_2O$  requiere: C, 58,4; H, 4,3%

El ácido fue convertido subsiguientemente en  
15 la sal disódica por el método del ejemplo 5 (c).

Ejemplo 19:

(a) 1,3-bis(2-acetil-4-etil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-  
propano.

20 La 2,6-dihidroxi-3-etilacetofenona fue condensa-  
da con epiclorhidrina por el método del ejemplo 18 (a)  
para producir 1,3-bis(2-acetil-4-etil-3-hidroxifenoxi)-2-  
hidroxipropano que funde entre 135 y 137°C (a partir de  
etanol).

25 Análisis:

Encontrado: C, 66,7; H, 6,9%

$C_{23}H_{28}O_7$  requiere: C, 66,3; H, 6,8%

(b) 1,3-bis(2-carboxi-8-etilcromon-5-iloxi)-2-hidroxi-  
30 propano.



El anterior compuesto fue condensado con oxalato dietílico como en el ejemplo 1 (b) para obtener 1,3-bis(2-etoxicarbonil-8-etilcromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano que funde entre 159 y 161°C (a partir de etanol).

5 Este éster fue hidrolizado como en el ejemplo 5 (c) para obtener el ácido en forma del dihidrato que cristaliza a partir de etanol y funde entre 193 y 194°C.

Análisis:

Encontrado: C, 57,5; H, 4,9%

10  $C_{27}H_{24}O_{11} \cdot 2H_2O$  requiere: C, 57,85; H, 5,0%

La sal disódica fue preparada entonces como en el ejemplo 5 (c).

Ejemplo 20:

15 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-(2-carboxi-8-etilcromon-5-hidroxiopropano.

La 2,6-dihidroxi-3-etilacetofenona fue condensada con 2-(2,3-epoxipropoxi)-6-hidroxiacetofenona como en el ejemplo 16 (b) para producir 1-(2-acetil-3-hidroxi-fenoxi)-3-(2-acetil-4-etil-3-hidroxi-fenoxi)-2-hidroxiopropano que funde entre 102 y 103°C, a partir de etanol acuoso.

Análisis:

Encontrado: C, 64,8; H, 6,3%

20  $C_{21}H_{24}O_7$  requiere: C, 64,9; H, 6,2%

25 Esta dicetona fue condensada con oxalato dietílico utilizando el método del ejemplo 1 (b) y se obtuvo 1-(2-etoxicarbonilcromon-5-iloxi)-3-(2-etoxicarbonil-8-etilcromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano, que funde entre 166 y 166,5°C a partir de etanol.



Análisis:

Encontrado: C, 62,6; H, 4,95%

$C_{29}H_{28}O_{11}$  requiere: C, 63,0; H, 5,1%

5 El éster fue hidrolizado como en el ejemplo 5 (c) para producir el ácido dihidratado que funde entre 190 y 192°C a partir de etanol.

Análisis:

Encontrado: C, 56,8; H, 4,4%

$C_{25}H_{20}O_{11} \cdot 2H_2O$  requiere: C, 56,4; H, 4,5%

10 La sal disódica fue preparada como en el ejemplo 5 (c).

Ejemplo 21:

1,5-bis(2-carboxicromon-8-iloxi)pentano.

15 La 2,3-dihidroxiacetofenona fue condensada con 1,5-dibromopentano utilizando el método del ejemplo 1 (a) para obtener 1,5-bis(2-hidroxi-3-acetilfenoxi)pentano, que funde entre 103,5 y 104,5°C (a partir de etanol).

Análisis:

20 Encontrado: C, 67,7; H, 6,9%

$C_{21}H_{24}O_6$  requiere: C, 67,7; H, 6,5%

25 Esta cetona fue condensada con oxalato dietílico como en el ejemplo 1 (b) para producir 1,5-bis(2-etoxi carbonilcromon-8-iloxi)pentano que funde entre 128 y 130°C (a partir de etanol).

Análisis:

Encontrado: C, 64,5; H, 5,4%

$C_{29}H_{28}O_{10}$  requiere: C, 64,9; H, 5,3%

30 Como en el ejemplo 5 (c), este éster fue hidrolizado en el ácido monohidratado que funde entre 237 y



238°C (a partir de etanol).

Análisis:

Encontrado: C, 59,9; H, 4,3%

$C_{25}H_{20}O_{10} \cdot H_2O$  requiere: C, 60,2; H, 4,45%

5 Este ácido fue convertido entonces en la sal disódica como en el ejemplo 5 (c).

Ejemplo 22:

1,5-bis(2-carboxi-8-metilcromon-7-iloxi)pentano.

10 La 2,4-dihidroxi-3-metilacetofenona fue condensada con 1,5-dibromopentano utilizando el método del ejemplo 1 (a) para producir 1,5-bis(4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)pentano que funde entre 116 y 117°C (a partir de etanol).

15 Análisis:

Encontrado: C, 68,4; H, 7,3%

$C_{23}H_{28}O_6$  requiere: C, 69,0; H, 7,05%

20 Este producto fue condensado con oxalato dietílico tal como se describe en el ejemplo 1 (b) para producir, después de cristalización a partir de dioxano más etanol, 1,5-bis(2-etoxicarbonil-8-metilcromon-7-iloxi)pentano, que funde entre 196 y 197°C.

Análisis:

Encontrado: C, 65,7; H, 6,05%

25  $C_{31}H_{32}O_{10}$  requiere: C, 65,95; H, 5,65%

El éster fue hidrolizado utilizando el método del ejemplo 5 (c) para obtener el ácido que funde entre 274 y 276°C a partir de dioxano.



## Análisis:

Encontrado: C, 63,9; H, 5,0%

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub> requiere: C, 63,8; H, 4,8%Ejemplo 23:1,3-bis(2-carboxi-8-metilcromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano.

La 2,4-dihidroxi-3-metilacetofenona fue condensada con epiclorhidrina por el método del ejemplo 18 (a) y después de cristalizar a partir de etanol, se obtuvo 1,3-bis(4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)-2-hidroxiopropano que funde entre 151 y 153°C.

## Análisis:

Encontrado: C, 64,5; H, 6,25%

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub> requiere: C, 64,9; H, 6,2%

Esta cetona fue condensada entonces con oxalato dietílico tal como se describe en el ejemplo 1 (b) para producir 1,3-bis(2-etoxicarbonil-8-metilcromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano que funde entre 191 y 193°C (a partir de dioxano más etanol).

## Análisis:

Encontrado: C, 63,0; H, 5,24%

C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>O<sub>11</sub> requiere: C, 63,0; H, 5,1%

El anterior éster fue hidrolizado como en el ejemplo 5 (c) para dar 1,3-bis(2-carboxi-8-metilcromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano dihidratado que funde entre 272 y 275°C.

## Análisis:

Encontrado: C, 56,7; H, 4,35%

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>O<sub>11</sub>·2H<sub>2</sub>O requiere: C, 56,4; H, 4,5%

La sal disódica del ácido fue preparada como en



el ejemplo 5 (c).

Ejemplo 24:

1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-metilpentano.

5 La 2,6-dihidroxiacetofenona fue condensada con 1,5-dibromo-3-metilpentano por el método descrito en el ejemplo 1(a) para dar 1,5-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-3-metilpentano que funde entre 123 y 124°C (a partir de etanol).

10 Análisis:

Encontrado: C, 68,8; H, 6,9%

$C_{22}H_{26}O_6$  requiere: C, 68,4; H, 6,8%

15 La cetona fue condensada entonces con oxalato dietílico como en el ejemplo 1 (b), para producir, después de cristalización a partir de etanol, 1,5-bis(2-etoxicarbonilcromon-5-iloxi)-3-metilpentano que funde entre 128 y 130°C.

Análisis:

Encontrado: C, 65,3; H, 5,4%

20  $C_{30}H_{30}O_{10}$  requiere: C, 65,4; H, 5,5%

25 La hidrólisis del anterior éster por el método descrito en el ejemplo 5 (c) produjo después de cristalización a partir de etanol acuoso 1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-metilpentano monohidratado que funde entre 215 y 217°C.

Análisis:

Encontrado: C, 61,6; H, 4,8%

$C_{26}H_{22}O_{10} \cdot H_2O$  requiere: C, 60,9; H, 4,7%

30 Este ácido fue convertido en su sal disódica por el método descrito en el ejemplo 5 (c).

Ejemplo 25:

Sal disódica de 1,3-bis(2-carboxi-6-clorocromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano.

5 La 2,4-dihidroxi-5-cloroacetofenona fue condensada con epiclorhidrina utilizando el método que se describe en el ejemplo 18 (a) para producir, después de cristalización a partir de n-propanol, 1,3-bis(4-acetil-2-cloro-5-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano que funde entre 197 y 199°C.

10 Análisis:

Encontrado: C, 52,6; H, 4,7%

$C_{19}H_{18}Cl_2O_7$  requiere: C, 53,1; H, 4,2%

15 La cetona fue condensada con oxalato dietílico tal como se describe en el ejemplo 1 (b) para producir después de cristalización a partir de etanol, 1,3-bis(2-etoxicarbonil-6-clorocromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano que funde entre 199 y 202°C.

Análisis:

Encontrado: C, 54,7; H, 3,6%

20  $C_{27}H_{22}Cl_2O_{11}$  requiere: C, 54,6; H, 3,7%

Este éster fue hidrolizado utilizando el método descrito en el ejemplo 1 (c) y la sal disódica del 1,3-bis(2-carboxi-6-clorocromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano tetrahidratada fue obtenida a partir de etanol acuoso.

25

Ejemplo 26:

1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-(2-carboxi-6-clorocromon-7-iloxi)-2-hidroxi-propano. Sal disódica.

30 La 2,4-dihidroxi-5-cloroacetofenona fue condensada con 2-(2,3-epoxipropoxi)-6-hidroxiacetofenona como en



el ejemplo 16 (b) para dar 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-3-(4-acetil-2-cloro-5-hidroxifenoxi)-2-hidroxipropano que funde entre 139 y 140°C.

Esta dicetona fue condensada con oxalato dietílico tal como se describe en el ejemplo 1 (b) para producir después de cristalización a partir de etanol 1-(2-etoxicarbonilcromon-5-iloxi)-3-(2-etoxicarbonil-6-clorocromon-7-iloxi)-2-hidroxipropano que funde entre 166 y 168°C.

10 Análisis:

Encontrado: C, 57,4; H, 4,3%

$C_{27}H_{23}ClO_{11}$  requiere: C, 58,0; H, 4,1%

Este éster fue convertido en la sal disódica utilizando el método que se describe en el ejemplo 1 (c) para dar a partir de etanol acuoso la sal disódica de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-(2-carboxi-6-clorocromon-7-iloxi)-2-hidroxipropano tetrahidratado.

Análisis:

Encontrado: C, 45,5; H, 2,9%

20  $C_{23}H_{13}ClNa_2O_{11} \cdot 4H_2O$  requiere: C, 44,6; H, 3,4%

Ejemplo 27:

1,5-bis(2-carboxicromon-6-iloxi)pentano.

La quinacetofenona fue condensada con 1,5-dibromopentano utilizando el método descrito en el ejemplo 1 (a) para obtener 1,5-bis(3-acetil-4-hidroxifenoxi)pentano que funde entre 107 y 109°C, a partir de etanol.

Análisis:

Encontrado: C, 67,8; H, 6,8%

30  $C_{21}H_{24}O_6$  requiere: C, 67,7; H, 6,5%



La dicetona fue condensada, utilizando el método del ejemplo 1 (b), con oxalato dietílico para producir 1,5-bis(2-etoxicarbonilcromon-6-iloxi)pentano.

Análisis:

5 Encontrado: C, 64,7; H, 5,5%

$C_{29}H_{28}O_{10}$  requiere: C, 64,9; H, 5,3%

Este fue hidrolizado utilizando el método descrito en el ejemplo 5 (c) y produjo, después de cristalización a partir de dioxano, 1,5-bis(2-carboxicromon-6-iloxi)pentano que funde entre 272 y 277°C.

10

Análisis:

Encontrado: C, 62,6; H, 4,5%

$C_{25}H_{20}O_{10}$  requiere: C, 62,5; H, 4,2%

Este ácido fue convertido en su sal disódica por el método descrito en el ejemplo 5 (c).

15

Ejemplo 28:

1,3-bis(2-carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano.

La resacetofenona fue condensada con epiclorhidrina como en el ejemplo 18 (a) para dar 1,3-bis(4-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano que funde entre 152 y 154°C (a partir de etanol).

20

Análisis:

Encontrado: C, 63,5; H, 6,2%

25  $C_{19}H_{20}O_7$  requiere: C, 63,3; H, 5,6%

El 1,3-bis(4-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano fue condensado con oxalato dietílico utilizando el método que se describe en el ejemplo 1 (b) para obtener 1,3-bis(2-etoxicarbonilcromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano que funde entre 178 y 180°C (a partir de dioxano acuo

30



so).

Análisis:

Encontrado: C, 62,2; H, 4,5%

$C_{27}H_{24}O_{11}$  requiere: C, 61,8; H, 4,6%

5 El éster fue hidrolizado como en el ejemplo 5 (c) para producir, después de cristalización a partir de agua-dioxano, 1,3-bis(2-carboxicromon-7-iloxi)-2-hidróxi-propano monohidratado que funde entre 155 y 165°C.

Análisis:

10 Encontrado: C, 56,8; H, 3,7%

$C_{23}H_{16}O_{11} \cdot H_2O$  requiere: C, 56,8; H, 3,7%

La sal disódica de este ácido fue preparada como en el ejemplo 5 (c).

15 Ejemplo 29:

1,2-bis(2-carboxicromon-5-iloximetil)-benceno.

El 1,2-bis(bromometil)benceno fue condensado con 2,6-dihidroxiacetofenona tal como se describe en el ejemplo 1 (a) para producir después de cristalización a partir de etanol, 1,2-bis(2-acetil-3-hidroxi-fenoximetil)benceno que funde entre 148 y 153°C.

Análisis:

Encontrado: C, 70,5; H, 5,4%

$C_{24}H_{22}O_6$  requiere: C, 70,9; H, 5,5%

25 La dicetona fue condensada con oxalato dietílico como en el ejemplo 1 (b) para producir 1,2-bis(2-etoxi-carbonilcromon-5-iloxi-metil)benceno que funde entre 204 y 206°C.



## Análisis:

Encontrado: C, 68,1; H, 4,55%

 $C_{32}H_{26}O_{10}$  requiere: C, 67,4; H, 4,6%

Este éster fue saponificado utilizando el método que se describe en el Ejemplo 1 (c) para obtener la sal disódica en forma del tetrahidrato.

## Análisis:

Encontrado: C, 54,0; H, 3,3%

 $C_{28}H_{16}Na_2O_{10} \cdot 4H_2O$  requiere: C, 53,3; H, 3,8%Ejemplo 30:1,3-bis(2-carboxicromon-6-iloxi)-2-hidroxiopropano.

La quinacetofenona fue condensada con epiflorhidrina tal como se describe en el ejemplo 18 (a) para obtener después de cristalización a partir de metanol acuoso, 1,3-bis(3-acetil-4-hidroxifenoxi)-2-hidroxiopropano, que funde entre 127 y 129°C.

## Análisis:

Encontrado: C, 62,6; H, 5,7%

 $C_{19}H_{20}O_7$  requiere: C, 63,3; H, 5,6%

Esta cetona fue condensada tal como se describe en el ejemplo 1 (b) con oxalato dietílico para producir 1,3-bis(2-etoxicarbonilcromon-6-iloxi)-2-hidroxiopropano que funde entre 187 y 189°C (a partir de etanol-dioxano-agua).

## Análisis:

Encontrado: C, 62,0; H, 4,3%

 $C_{27}H_{24}O_{11}$  requiere: C, 61,8; H, 4,6%

La hidrólisis de este éster utilizando el método descrito en el ejemplo 17 (c) dio 1,3-bis(2-carboxicromon



-6-iloxi)-2-hidroxi-propano dihidratado que funde entre 268 y 270°C (a partir de etanol-dioxano-agua).

Análisis:

Encontrado: C, 55,0; H, 3,3%

5  $C_{23}H_{16}O_{11} \cdot 2H_2O$  requiere: C, 54,7; H, 3,9%

La sal disódica de este ácido fue preparada tal como se describe en el ejemplo 5 (c).

Ejemplo 31:

10 Sal disódica de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-(2-carboxi-  
-cromon-6-iloxi)-2-hidroxi-propano.

La quinacetofenona fue condensada con epíclorhidrina tal como se describe en el ejemplo 16 (a) para producir, después de cristalización a partir de gasolina (p. de eb. 60-80°C), -5-(2,3-epoxipropoxi)-2-hidroxiaceto

15 fenona que funde entre 76 y 79°C.

Análisis:

Encontrado: C, 64,0; H, 5,6%

$C_{11}H_{12}O_4$  requiere: C, 63,45; H, 5,8%

20 Este epóxido fue condensado con 2,6-dihidroxiacetofenona como en el ejemplo 16 (b) para producir 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-3-(3-acetil-4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-propano que funde entre 185 y 186°C, después de cristalización a partir de etanol.

25 Análisis:

Encontrado: C, 63,5; H, 5,6%

$C_{19}H_{20}O_7$  requiere: C, 63,3; H, 5,6%

30 Este compuesto fue condensado con oxalato dietílico como en el ejemplo 1 (b) y después de cristalización a partir de etanol, se obtuvo 1-(2-etoxicarbonilcro-



mon-5-iloxi)-3-(2-etoxicarbonilcromon-6-iloxi)-2-hidroxi-  
propano que funde entre 164 y 166°C.

Análisis: C, 62,4; H, 4,5%

$C_{27}H_{24}O_{11}$  requiere: C, 61,8; H, 4,6%

5

Este éster fue hidrolizado en la sal disódica  
utilizando el método descrito en el ejemplo 1 (c).

Ejemplo 32:

10

Sal disódica de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-(2-carboxi-  
-cromon-8-iloxi)-2-hidroxipropano.

15

La 2-(2,3-epoxipropoxi)-6-hidroxiacetofenona  
fue condensada con 2,3-dihidroxiacetofenona por el método  
descrito en el ejemplo 16 (b) para dar después de crista-  
lización a partir de etanol más dioxano, 1-(2-acetil-3-hi-  
droxifenoxi)-3-(3-acetil-2-hidroxifenoxi)-2-hidroxipropa-  
no que funde entre 166 y 169°C.

Análisis:

Encontrado: C, 63,6; H, 5,7%

$C_{19}H_{20}O_7$  requiere: C, 63,3; H, 5,6%

20

Después de condensación con oxalato dietílico  
como en el ejemplo 1 (b) este compuesto dio 1-(2-etoxicar-  
bonilcromon-5-iloxi)-3-(2-etoxicarbonilcromon-8-iloxi)-2-  
hidroxipropano que funde entre 162 y 165°C (a partir de  
etanol).

25

Análisis:

Encontrado: C, 61,6; H, 4,75%

$C_{27}H_{24}O_{11}$  requiere: C, 61,8; H, 4,6%

Este éster fue saponificado tal como se descri-  
be en el ejemplo 1 (c) y se obtuvo la sal disódica.

Ejemplo 33:1,8-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)octano.

La 2,6-dihidroxiacetofenona fue condensada con  
1,8-dibromo-octano como en el ejemplo 1 (a) para dar  
5 1,8-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)octano que funde entre  
107 y 109°C, a partir de benceno.

## Análisis:

Encontrado: C, 69,6; H, 7,25%

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> requiere: C, 69,5; H, 7,3%

10 Esta dicetona fue hecha reaccionar con oxalato  
dietílico de la manera usual (ejemplo 1 (b) para obtener  
después de cristalización a partir de etanol, 1,8-bis(2-  
etoxicarbonilcromon-5-iloxi)octano que funde entre 139 y  
141°C.

## 15 Análisis:

Encontrado: C, 66,0; H, 6,0%

C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>10</sub> requiere: C, 66,4; H, 5,9%

La hidrólisis de este éster, como en el ejemplo  
5 (c) produjo 1,8-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)octano mono  
20 hidratado de punto de fusión indefinido o sin definir.

## Análisis:

Encontrado: C, 61,1; H, 5,4%

C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>O<sub>10</sub>·H<sub>2</sub>O requiere: C, 62,2; H, 5,2%

La sal disódica de este compuesto fue preparada  
25 como en el ejemplo 5 (c).

Ejemplo 34:1,9-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)nonano.

La 2,6-dihidroxiacetofenona fue condensada con  
30 1,9-dibromo nonano como en el ejemplo 1 (a) para producir



1,9-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)nonano que funde entre 55 y 59°C después de cristalizar a partir de etanol.

Análisis:

Encontrado: C, 69,7; H, 7,5%

5  $C_{25}H_{32}O_6$  requiere: C, 70,1; H, 7,5%

Esta dicetona con oxalato dietílico dio, utilizando el método del ejemplo 1 (b), 1,9-bis(2-etoxicarbonilcromon-5-iloxi)nonano que cristaliza a partir de etanol y funde entre 128 y 129°C.

10 Análisis:

Encontrado: C, 66,4; H, 6,2%

$C_{33}H_{36}O_{10}$  requiere: C, 66,9; H, 6,1%

15 La hidrólisis de este éster como en el ejemplo 5 (c) produjo 1,9-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)nonano; que cristaliza a partir de dioxano más éter de petróleo (p. de eb. 60-80°C) que funde entre 123 y 127°C.

Análisis:

Encontrado: C, 64,5; H, 5,7%

$C_{29}H_{28}O_{10}$  requiere: C, 64,9; H, 5,3%

20 La sal disódica de este ácido fue preparada como en el ejemplo 5 (c).

Ejemplo 35:

1,2-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)etano.

25 La 2,6-dihidroxiacetofenona fue condensada con 1,2-dibromoetano utilizando el método del ejemplo 1 (a) para obtener 1,2-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)etano que funde entre 188 y 189°C después de cristalización a partir de ácido acético.



Análisis:

Encontrado: C, 65,7; H, 5,4%

$C_{18}H_{18}O_6$  requiere: C, 65,4; H, 5,5%

5 La condensación de este compuesto con oxalato dietílico se llevó a cabo como en el ejemplo 1 (b) para producir después de cristalización a partir de dioxano, 1,2-bis(2-etoxicarbonilcromon-5-iloxi)etano que funde entre 264 y 265°C.

Análisis:

10 Encontrado: C, 63,0; H, 4,7%

$C_{26}H_{22}O_{10}$  requiere: C, 63,15; H, 4,5%

Este éster fue hidrolizado utilizando el método del ejemplo 17 (c) para dar 1,2-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)etano que funde entre 262 y 263°C.

15 Análisis:

Encontrado: C, 59,6; H, 3,1%

$C_{22}H_{14}O_{10}$  requiere: C, 60,3; H, 3,2%

La sal disódica de este ácido fue preparada de la manera descrita en el ejemplo 5 (c).

20

Ejemplo 36:

1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-clorometil-2-hidroxi-metil-propano; sal dipotásica tetrahidratada.

25 La 2,6-dihidroxiacetofenona fue condensada con 3,3-bis(clorometil)oxetano utilizando el método que se describe en el ejemplo 1 (a) para dar 3,3-bis(2-acetil-3-hidroxifenoximetil)oxetano que funde entre 209 y 211°C.

Análisis:

Encontrado: C, 65,3; H, 5,75%

30  $C_{21}H_{22}O_7$  requiere: C, 65,3; H, 5,7%



Este oxetano (7 partes), 2 partes (en volumen) de ácido clorhídrico concentrado, 10 partes de agua y 25 partes (en volumen) de dioxano fueron calentadas bajo reflujo juntamente durante 2 horas. Después de filtrar se

5 añadió carbonato sódico acuoso hasta neutralidad y el aceite amarillo que precipitó, cristalizó al guardarlo. Después de recrystalizar a partir de etanol, se obtuvieron 5,44 partes de 1,3-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-clorometil-2-hidroximetilpropano que funde entre 148 y 150°C.

10 Análisis:

Encontrado: C, 59,6; H, 5,5%

$C_{21}H_{23}ClO_7$  requiere: C, 59,6; H, 5,4%

Esta cetona fue condensada con oxalato dietílico como en el ejemplo 1 (b) para producir después de cris-

15 talizar a partir de acetato etílico más éter de petróleo (p. de eb. 40-60°C), 1,3-bis(2-etoxicarbonilcromon-5-iloxi)-2-clorometil-2-hidroximetilpropano que funde entre 165 y 168°C.

Análisis:

20 Encontrado: C, 59,0; H, 4,7%

$C_{29}H_{27}ClO_{11}$  requiere: C, 59,3; H, 4,6%

A 0,8 partes del éster en 30 partes (en volumen) de metanol se añadieron 3,15 partes de una solución 0,87 N de hidróxido potásico en metanol. Esta solución fue calen-

25 tada bajo reflujo durante 10 minutos, decolorada con carbón vegetal, filtrada y reducida de volumen por evaporación hasta que al enfriar cristalizaron 0,6 partes de la sal dipotásica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-clorometil-2-hidroximetilpropano tetrahidratado.



Análisis:

Encontrado: C, 44,4; H, 3,4%

$C_{25}H_{17}ClK_2O_{11} \cdot 4H_2O$  requiere: C, 44,3; H, 3,9%

Ejemplo 37:

Sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-etoxi-  
propano.

El 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-  
propano, éste dietílico, (15 partes) fue suspendido en  
75 partes de yoduro etílico y fueron añadidas con agita-  
ción 10 partes de óxido de plata recientemente preparado.  
La suspensión agitada fue calentada bajo reflujo durante  
4 días. Entonces los sólidos fueron filtrados, lavados  
con etanol frío y después extraídos con etanol a ebulli-  
ción en un extractor Soxhlet, para obtener 9,7 partes de  
una mezcla de material de partida con el éter etílico re-  
querido. Este fue separado por cromatografía sobre una co-  
lumna de gel de sílice utilizando cloroformo como eluyen-  
te, para obtener 20% en peso del éster dietílico puro de  
1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-etoxipropano que funde  
entre 192 y 193°C.

Análisis:

Encontrado: C, 63,1; H, 5,06%

$C_{29}H_{28}O_{11}$  requiere: C, 63,0; H, 5,07%

Por el método del ejemplo 1 (c) este éster fue  
convertido en la sal disódica.

Análisis:

Encontrado: C, 52,2; H, 3,32%

$C_{25}H_{18}Na_2O_{11} \cdot 2H_2O$  requiere: C, 52,1; H, 3,85%

Ejemplo 38:

Sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-oxopro-  
pano.

5 Una mezcla de 4 partes de éster dietílico de  
1,3-bis (2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano, 16  
partes de anhídrido acético y 24 partes de sulfóxido di-  
metílico fue molida en una cuba de vidrio giratoria que  
contenía bolitas de vidrio, durante 3 días. La mezcla fue  
calentada entonces a 100°C durante 2 horas y filtrada  
10 mientras todavía estaba caliente. El sólido fue lavado  
con etanol y recristalizado a partir de una mezcla de clo-  
roformo y gasolina para obtener 1,2 partes del éster die-  
tílico de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-oxopropano  
que funde a 210°C.

15 Análisis:

Encontrado: C, 61,6; H, 4,61%

$C_{27}H_{22}O_{11}$  requiere: C, 62,1; H, 4,21%

Por el método del ejemplo 1 (c) parte de este  
éster se convirtió en la sal sódica.

20 Análisis:

Encontrado: C, 48,1; H, 2,80; Na, 7,85%

$C_{23}H_{12}Na_2O_{11} \cdot 4H_2O$  requiere: C, 47,4; H, 3,43; Na, 7,9%

Ejemplo 39:

25 (a) 2,5-bis(2-acetil-3-hidroxifenoximetil)dioxano.

A una solución de 12,4 partes de 2,6-dihidroxi-  
cetofenona en 50 partes de isopropanol bajo nitrógeno se  
añadió una solución concentrada de 5,4 partes de hidróxido  
potásico en agua. Se añadió benceno y se destiló la mez-  
30 cla para separar agua en forma de un azeótropo. Se añadió



una solución de 15 partes de 2,5-bis yodometil-dioxano en 50 partes de isopropano y la mezcla fue calentada con agitación bajo reflujo durante 3 días. El disolvente fue separado por destilación y se añadió agua. La mezcla fue extraída con cloroformo que fue entonces evaporado para dejar un aceite rojo. Este fue extraído con éter a ebullición para dejar 1 parte de 2,5-bis(2-acetil-3-hidroxifenoximetil)-dioxano en forma de un sólido de color naranja que funde entre 230 y 232°C.

5

Análisis:

Encontrado: C, 63,7; H, 5,89%

 $C_{22}H_{24}O_8$  requiere: C, 63,5; H, 5,77%

(b) Ester dietílico de 2,5-bis(2-carboxicromon-5-iloximetil)-dioxano.

15

Como en el ejemplo 1 (b), 1 parte de 2,5-bis(2-acetil-3-hidroxifenoximetil)dioxano fue hecha reaccionar con oxalato dietílico para el aislamiento de la sal sódica del dicetoéster. Esta fue suspendida en agua y acidificada con ácido acético para obtener un sólido naranja que funde entre 176 y 177°C. Este fue recristalizado a partir de una mezcla de etanol y benceno para obtener una primera cosecha de 0,3 partes de sólido que funde entre 192 y 194°C y que entonces solidificó y volvió a fundir entre 274 y 278°C. Los datos analíticos y el espectro de infrarrojos sugieren que este producto es el éster dietílico de 1,6-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxil-5-hidroximetil-4-oxahexano producido por apertura de anillo del anillo de dioxano. Se obtuvo una segunda cosecha de un sólido que fundía entre 276 y 280°C concentran

20

25

30



do el filtrado. Este fue purificado por recristalización a partir de etanol para obtener 0,2 partes del éster dietílico de 2,5-bis(2-carboxicromon-5-iloximetil)dioxano que funde a 285°C con descomposición.

5 Análisis:

Encontrado: C, 62,3; H, 4,61%

$C_{30}H_{28}O_{12}$  requiere: C, 62,1; H, 4,83%

Ejemplo 40:

10 1,5-bis-(2-carboxicromon-5-iloxi)-pentano.

Una mezcla de 37 partes de 1,5-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)pentano y 52 partes en peso de etoxidicloroacetato etílico (80% de pureza) fue calentada a 150 - 170°C durante 5 horas. Después de evaporar bajo presión reducida, la mezcla así obtenida, que contenía el éster dietílico del ácido deseado, fue disuelta en ácido acético que contenía 17% de ácido clorhídrico concentrado. Esta solución fue hervida bajo reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, el sólido fue separado por filtración, lavado con agua y cristalizado a partir de etanol para producir 1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)pentano monohidratado que funde entre 226 y 228°C y muestra ser idéntico al material preparado en el ejemplo 6.

25 Ejemplo 41:

1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)pentano.

A una mezcla de 10 partes de 1,5-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)pentano y 20 partes de piridina enfriada en hielo, se añadieron lentamente 13 partes de cloruro de etil oxalilo. La mezcla fue entonces dejada reposar duran



te 24 horas y después calentada a 100°C durante 30 minutos. Después de enfriar y verter sobre una mezcla de hielo y un exceso de ácido clorhídrico concentrado, se formó un aceite que fue extraído con cloroformo, lavado, y la  
5 solución en cloroformo fue secada sobre sulfato sódico. Después de filtración y separación del disolvente, el residuo fue cristalizado a partir de etanol para dar el éster dietílico de 1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)pentano que funde entre 150 y 152°C y muestra ser idéntico a una  
10 muestra tal como se prepara en el ejemplo 6.

Ejemplo 42:

(a) 1,5-bis(2-metilcromon-5-iloxi)pentano.

Una mezcla de 4,6 partes de sodio pulverizado,  
15 7,44 partes de 1,5-bis(2-acetil-3-hidroxifenoxi)pentano y 150 partes de acetato etílico fue calentada bajo reflujo durante 2 1/2 horas con agitación.

La solución naranja resultante fue enfriada y  
diluida con 400 partes de éter. El sólido precipitado fue  
20 extraído con agua y el extracto fue acidificado con ácido clorhídrico diluido. El aceite precipitado fue extraído con cloroformo y la solución en cloroformo fue secada sobre sulfato sódico anhidro, fue filtrada, y entonces el disolvente fue separado para producir un aceite rojo.

25 Este aceite fue calentado bajo reflujo con etanol y 0,5 partes de ácido clorhídrico concentrado durante 10 minutos. La solución fue evaporada para dejar un aceite que fue triturado con éter y el sólido resultante fue recogido. Este sólido fue cristalizado a partir de una  
30 mezcla de acetato etílico y éter de petróleo (p. de eb.



40-60°C) para dar 4,82 partes de 1,5-bis(2-metil-cromon-5-  
iloxi)pentano, punto de fusión 140-143°C. El lavado con  
éter proporcionó otras 0,4 partes del mismo material.

Análisis:

5      Encontrado:                      C, 71,00; H, 5,87%  
C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> requiere:              C, 71,41; H, 5,75%

(b) 1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)pentano.

10                      A una mezcla de 5 partes de 1,5-bis(2-metilcromon-5-iloxi)pentano en 100 partes de dioxano se añadieron  
6 partes de dióxido de selenio finamente dividido y la  
mezcla fue calentada bajo reflujo durante 6 horas. Des-  
pués de enfriamiento, el selenio precipitado fue separado  
por filtración y el disolvente fue separado del filtrado  
15                      bajo vacío. El residuo fue disuelto en cloroformo y el  
cloroformo fue extraído con solución de bicarbonato sódico.  
El producto bruto fue precipitado por adición de ácido  
clorhídrico al extracto alcalino y fue cristalizado a  
partir de etanol para producir 1,5-bis(2-carboxicromon-5-  
20                      iloxi)pentano en forma del monohidrato que funde entre  
226 y 228°C, idéntico al material preparado en el ejemplo  
6.

Ejemplo 43:

(a) 1,5-bis(2-estirilcromon-5-iloxi)pentano.

25                      Una solución de etóxido sódico fue preparada a  
partir de 0,294 partes de sodio y 8,0 partes de etanol.  
A ésto se añadió con agitación en un espacio de 10 minu-  
tos una mezcla de 1,5 partes de benzaldehído y 2,7 partes  
de 1,5-bis(2-metilcromon-5-iloxi)pentano en 35 partes de  
30                      etanol. La mezcla fue agitada y calentada bajo reflujo



durante 4 horas y después fue dejada reposar a la temperatura ambiente durante 16 horas.

El sólido aceitoso pardo que se precipitó fue separado por filtración y triturado con éter. El sólido resultante fue separado por filtración y disuelto en ácido acético glacial. La solución fue tratada con carbón vegetal fue filtrada y diluída con agua, para dar 1,55 partes de 1,5-bis(2-estirilcromon-5-iloxi)pentano, punto de fusión 217-220°C.

10 Análisis:

Encontrado: C, 77,4; H, 5,87%

$C_{39}H_{32}O_6$  requiere: C, 78,50; H, 5,41%

(b) 1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)pentano.

15 Una solución de 10 partes de permanganato potásico en 200 partes de agua fue añadida a una solución de 5 partes de 1,5-bis(2-estirilcromon-5-iloxi)pentano en 50 partes de piridina pura. La mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante varias horas. Se comprobó de tiempo en tiempo la presencia de un exceso de permanganato potásico y se añadieron según se requería nuevas cantidades de una solución acuosa al 5% de permanganato potásico. Cuando no tuvo lugar más oxidación, la solución fue acidificada con ácido clorhídrico y se hizo pasar dióxido de azufre para decolorar. El material precipitado fue separado por filtración, lavado con agua caliente y extraído con solución de bicarbonato sódico. Por acidificación, el producto fue precipitado y separado por filtración, secado y cristalizado a partir de etanol para producir 1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)pentano monohidratado que funde entre 226 y 228°C y muestra ser idéntico al material.

20

25

30



preparado en el ejemplo 6.

Ejemplo 44:

1,3-bis(2-etoxicarbonilcromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano.

5 Una solución de etóxido sódico fue preparada a partir de 0,115 partes de sodio y 30 partes de etanol. A esta se añadió una mezcla de 2,34 partes de 7-hidroxicromon-2-carboxilato etílico y 0,462 partes de epiclorhidrina. La mezcla fue agitada y calentada bajo reflujo durante  
10 4 horas.

La mitad del etanol fue separado por evaporación y la mezcla remanente fue diluida con 300 partes de agua. La solución acuosa fue extraída entonces con cloroforno. La solución orgánica fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y evaporada para dejar un aceite  
15 rojo. El sólido amarillo obtenido por trituración de este aceite con etanol fue separado por filtración y lavado con alcohol, dando 0,12 partes de 1,3-bis(2-etoxicarbonilcromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano, punto de fusión  
20 178-179°C. La identidad del producto con una muestra tal como se preparó en el ejemplo 28 fue confirmada por una determinación mixta del punto de fusión, por cromatografía en capa delgada y por análisis de infrarrojos.

Ejemplo 45:

1,5-bis(2-carboxicromon-6-iloxi)pentano.

25 Una solución de 5,7 partes de 1,5-dibromopentano en 80 partes de etanol fue añadida a una solución de 5,6 partes de hidróxido potásico y 33 partes de hidroquinona en 40 partes de etanol. La mezcla fue calentada bajo  
30



reflujo durante 16 horas y entonces el etanol fue separado por evaporación y la mezcla fue diluida con 200 partes de agua, acidificada con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado resultante fue separado por filtración.

5 El sólido así obtenido fue extraído con benceno caliente y la solución fue tratada con carbón vegetal y filtrada mientras estaba caliente. La solución, al enfriar, produjo 4,9 partes de 1,5-bis(4-hidroxifenoxi)pentano, punto de fusión 110-112°C.

10 Análisis:

Encontrado: C, 71,7; H, 7,14%

$C_{17}H_{20}O_4$  requiere: C, 70,8; H, 6,99%

15 5,8 partes de 1,5-bis(4-hidroxifenoxi)pentano fueron tratadas con una solución de 1,6 partes de hidróxido sódico en 10 partes de agua. El agua fue evaporada de la mezcla y el sólido fue secado en un horno a 100°C. El sólido fue tratado con 50 partes de dioxano y la mezcla fue agitada y calentada bajo reflujo. Subsiguientemente, 6,8 partes de acetileno dicarboxilato dietílico fueron  
20 añadidas gota a gota a la mezcla, que fue agitada y calentada bajo reflujo durante 50 minutos. La mezcla fue enfriada y acidificada con ácido sulfúrico al 20% v/v, entonces la mezcla fue tratada con 25 partes de solución al 25%  
25 de hidróxido sódico y fue calentada bajo reflujo durante 50 minutos. La mezcla fue enfriada, acidificada con ácido sulfúrico al 20% v/v y se separó por destilación dioxano. El precipitado resultante fue separado por filtración y fue extraído con solución de bicarbonato sódico. El extracto fue acidificado con ácido sulfúrico diluido y el  
30 precipitado resultante fue separado por filtración y seca



do en aire para dar 10,4 partes de un sólido ligeramente coloreado, que fue triturado con 30 partes de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla fue dejada reposar durante 40 minutos y después fue filtrada a través de un tapón de lana de vidrio. El filtrado fue vertido sobre 100 partes de hielo y el precipitado resultante fue separado por filtración, lavado con agua y cristalizado a partir de dioxano acuoso para dar 1,5 partes de 1,5-bis(2-carboxicromon-6-iloxi)pentano de punto de fusión 270-271°C, que mostró ser idéntico al material preparado en el ejemplo 27.

Ejemplo 46:

La actividad de los nuevos compuestos de bis-cromonilo fue evaluada por el ensayo de inhalación de antígenos sobre voluntarios humanos que sufrían de asma alérgicas específicas. El grado de asma provocado por la inhalación de un antígeno al que los voluntarios son sensibles puede ser medido por estimación repetida del aumento de resistencia de las vías respiratorias.

Un espirómetro apropiadamente diseñado fue utilizado para medir el volumen expiratorio forzado en un segundo (V.E.F.<sub>1,0</sub>) y de aquí los cambios en la resistencia de las vías respiratorias. La actividad anti-alérgica de un compuesto se estima a partir de la diferencia entre el % máximo de reducción de V.E.F.<sub>1,0</sub> después del control y de las provocaciones de ensayo después de la administración de la droga, conducidas bajo condiciones idénticas de experimento.

324619



Así: % de protección = 100%

Max.promedio % de V.E.F.1,0 de caída del choque de control - Max. % de V.E.F.1,0 de caída de choque de ensayo.

Max. promedio % de caída del choque de V.E.F.1,0 de control.

5

10

15

Los compuestos bajo ensayo fueron administrados en forma de un aerosol por inhalación durante 5 minutos, 2 horas antes de la provocación con el antígeno. Los compuestos a administrar fueron disueltos en agua esteril a una concentración de 0,5% y puestos en aerosol desde un nebulizador Wright que trabaja a 10 litros/minuto de circulación de aire, dando un peso total de droga puesta en aerosol de 5 mg. La siguiente tabla muestra la protección obtenida con un cierto número de los nuevos compuestos de bis-cromonilo.



Compuesto bajo ensayo	% de protección
Sal disódica de 1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)pentano	30 - 35
Sal disódica de 1,7-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2,6-dihidroxi-4-oxa-heptano	25 - 30
Sal disódica de 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)butano	45 - 50
Sal disódica de 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)2,3-dihidroxi-butano	40 - 45
Sal disódica de 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxibutano	50 - 55
Sal disódica de 1,4-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-but-2-eno.	45 - 50
Sal disódica de 1,10-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)decano	35 - 40
Sal disódica de 1,6-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-hexano	45 - 50
Sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxipropano	65 - 70
Sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-propano	40 - 45
Sal disódica de 1,5-bis(2-carboxi-8-cloro-cromon-5-iloxi)pentano	20 - 25
Sal disódica de 1,5-bis(2-carboxicromon-6-iloxi)pentano	20 - 25
Sal disódica de 1,5-bis(2-carboxicromon-7-iloxi)pentano	45 - 50
Sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxipropano	40 - 45
Sal disódica de 1,3-bis(2-carboxi-8-etil-cromon-5-iloxi)-2-hidroxipropano	20 - 25
Sal disódica de 1,2-bis(2-carboxicromon-5-ioximetil)-benceno	30 - 35
Sal disódica de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-(2-carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxipropano	45 - 50

324619



(Continuación)

Compuesto bajo ensayo	% de protección
Sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-6-iloxi)-2-hidroxiopropano	40 - 45
Sal disódica de 1,3-bis(2-carboxi-8-metilcromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano	15 - 20
Sal disódica de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-(2-carboxi-8-etil-cromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano	25 - 30
Sal dipotásica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)2-clorometil-2-hidroxi metilpropano	40 - 45
Sal disódica de 1,5-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-metilpentano	20 - 25
Sal disódica de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-(2-carboxi-6-cloro-cromon-7-iloxi)-2-hidroxiopropano	35 - 40
Sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)acetona	30 - 35
Sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-etoxipropano	30 - 35

Investigaciones clínicas del 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxiopropano en la forma de su sal disódica, citado en lo que sigue como compuesto A, se llevaron a cabo sobre voluntarios que tenían evidencia clínica de asma alérgica. En el caso de algunos de los voluntarios este asma fue identificada como asma extrínseca, es decir fue provocada por un antígeno específico; la mayoría de los voluntarios, sin embargo, fueron clasificados como que sufrían de asma intrínseca, es decir no respondían a un gran número de ensayos de provocación de piel y aerosoles.

324619

En el caso de los voluntarios que sufrían asma extrínseca fue posible averiguar el grado de protección proporcionado, cuantitativamente utilizando el procedimiento de ensayo antes descrito.

5 En el caso de sujetos que sufrían de asma intrínseca el efecto terapéutico del compuesto A pudo ser averiguado subjetivamente y por ensayos objetivos de la función de los pulmones.

10 Los resultados de las investigaciones clínicas pueden ser resumidos como sigue:

(1) La inhalación del compuesto A en dosis de 1-20 mg repetidas a intervalos de 4 a 8 horas es bien tolerada; no observándose efectos secundarios u otra evidencia de toxicidad durante un continuo período de ensayos de 5 meses.

15 (2) El efecto terapéutico del compuesto A puede ser evidente en 4 horas pero aumenta durante varios días al continuarse la terapia, alcanzando un máximo en una a dos semanas. Una dosis de 2 a 6 mg a intervalos de 4 a 6 horas induce una mejora significativa tal como se muestra con  
20 los ensayos objetivos de la función de los pulmones en casos suaves.

En casos más graves, se requieren dosis hasta de 20 mg a intervalos de 4 a 6 horas para producir una mejora significativa.

25 En ensayos objetivos cuantitativos se ha encontrado que el compuesto A, administrado en una dosis de 20 mg da hasta un 84% de protección 2 horas después de la administración, hasta un 70% de protección 4 horas después de la administración, y una protección observable, por  
30 ejemplo aproximadamente 20% de protección 18 horas des-



pués de la administración.

Una mejora subjetiva incluye usualmente;

- (a) Reducción de la opresión en el pecho;
- (b) Tolerancia aumentada para hacer ejercicio;
- (c) Volumen reducido de esputos y de tos.

La retirada de la terapia con el compuesto A fue seguida por una recaída en 48 horas en casos graves o después de 7 a 14 días en casos suaves.

La toxicidad en vivo aguda del compuesto A, en ratas, resultó ser baja; a saber el  $DL_{50}$  es al menos de 1.000 mg/kg.

Ejemplo 47:

Las siguientes son ejemplos de composiciones que contienen un dilatador de los bronquios y la sal disódica de 1,3-bis(2-carboxi-cromon-5-iloxi)-2-hidroxi-propano (compuesto A).

Formulación de aerosol

20	1,3-bis-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-propano, sal disódica (compuesto A)	2,0%
	Sulfato de isoprenalina	0,1%
	Diectilsulfosuccinato sódico	0,004%
	Mezcla de propulsor 12 y propulsor 14 (mezcla 60:40)	hasta 100%

25

Formulación sólida en polvo

	Cada unidad de dosificación contiene:	
	Compuesto A	20 mg
	Sulfato de isoprenalina	0,1 mg
30	Lactosa	15 mg

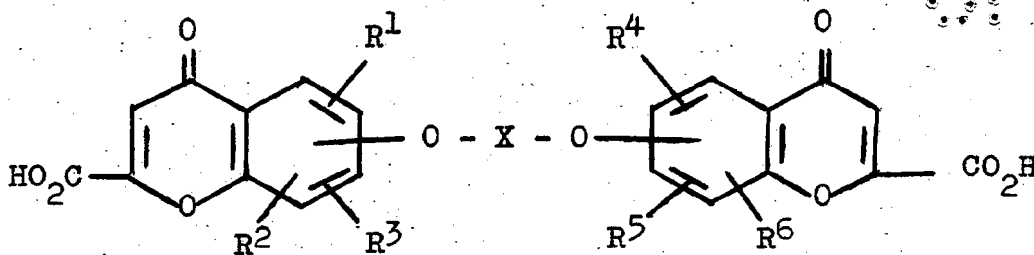


La presente solicitud que corresponde a la pre-  
sentada en Gran Bretaña, el 25 de Marzo de 1.965, bajo el  
número 12626/65, 9 de Diciembre de 1.965, número 52414/65  
y 17 de Diciembre de 1.965, número 53.744/65, se acoge a  
5 los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre  
Propiedad Industrial.

N O T A

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 si-  
10 guientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de com-  
puestos de bis-cromonilo de fórmula:

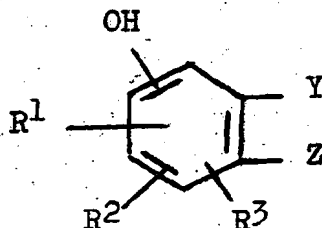


y derivados funcionales de los mismos, en que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  
 $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son iguales o diferentes y cada uno es un  
átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo hidroxilo, alcoholo,  
16 alcoxi o alcoholo o alcoxi sustituidos, y X es una  
cadena hidrocarbonada recta o ramificada, sustituida o no

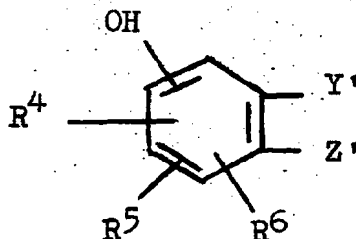


sustituida, saturada o insaturada que puede estar interrumpida por uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos, átomos de oxígeno o grupos carbonilo, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar en una o más etapas,:

5 (a) Un compuesto de la fórmula:



(b) Un compuesto de la fórmula:



y (c) Un compuesto de la fórmula:



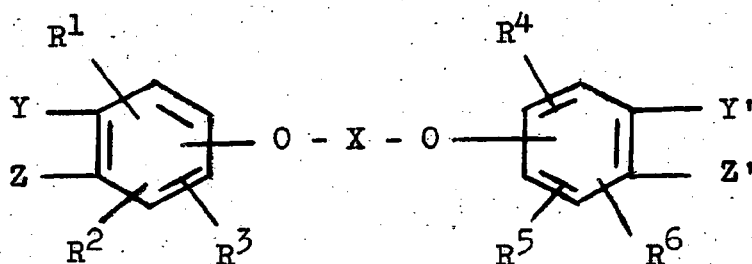
en que Z es un grupo hidroxilo e Y es un átomo de hidrógeno, un grupo  $-COCH_3$  o un grupo  $-COOR'$  (en que R' es un grupo alcohol), o Y y Z forman juntos una cadena

10 
$$-CO-\overset{\underset{|}{W}}{CH} = C - O -$$
 o una cadena 
$$-CO-\overset{\underset{|}{W}}{CH_2}-CH-O-$$
 (en que W es un grupo carboxílico o un derivado funcional del mismo o un grupo convertible en un grupo de ácido carboxílico o un derivado funcional del mismo; Y' y Z' tienen las mismas significaciones que Y y Z pueden ser iguales o diferentes

15



de Y y Z; A y B son iguales o diferentes y cada uno es un grupo capaz de reaccionar con un grupo hidroxilo para formar un enlace éter, o uno de A y B es un grupo capaz de ser convertido en dicho grupo reactivo; y X' es tal que el grupo -A'-X'-B' (en que A' y B' son los radicales de A y B después de la formación de enlaces éter) tiene la misma significación que X; para formar un compuesto de la fórmula:



y, si es necesario, de forma intermedia o después de esto, convertir Z e Y y Z' e Y' en cadenas de la fórmula -CO-CH = C(COOH)-O- o derivados funcionales del mismo para formar un ácido bis-(cromona-2-carboxílico) o un derivado funcional del mismo.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en que A y/o B son un grupo formador de aniones.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2 en que A y/o B son un átomo de halógeno o un grupo tolueno sulfonato o metanosulfonato.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en que A y/o B representan un grupo epóxido o halohidrina.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en que uno de los A o B es un grupo hidroxilo y es convertido en un grupo formador de aniones.

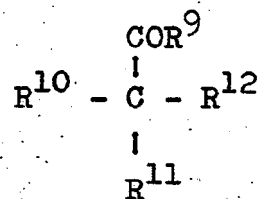


6.- Un procedimiento según la reivindicación 1 en que A y/o B representan un grupo vinilo y son convertidos en un grupo epóxido o halohidrina.

5 7.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en que cuando A y/o B son un grupo formador de aniones, la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de fijación de ácidos.

10 8.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en que Y es un grupo  $-\text{COCH}_3$  y Z es un grupo hidroxilo y/o Y' es un grupo  $-\text{COCH}_3$  y Z' es un grupo hidroxilo e Y y Z y/o Y' y Z' son convertidos en una cadena  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$  o un éster alcohólico de la misma.

15 9.- Un procedimiento según la reivindicación 8 en que la conversión de Y y Z y/o de Y' y Z' se efectúa por condensación con un derivado de ácido oxálico de fórmula:



20 en que  $\text{R}^9$  es un átomo de halógeno o un grupo  $-\text{OR}'$  (en que  $\text{R}'$  es un grupo alcohilo);  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  son ambos átomos de halógeno y  $\text{R}^{12}$  es un grupo  $\text{OR}'$  o  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  representan juntos un átomo de oxígeno y  $\text{R}^{12}$  es un átomo de halógeno o un grupo  $\text{OR}'$ .

25 10.- Un procedimiento según la reivindicación 9 en que la conversión de Y y Z y/o Y' y Z' se efectúa por condensación con un oxalato dialcohílico en presencia



de un catalizador de condensación con simultánea o subsiguiente ciclización del producto de reacción.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 10 en que dicho oxalato dialcohílico es oxalato dietílico.

12.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en que, cuando Y es un grupo  $-\text{COCH}_3$  y Z es un grupo hidroxilo y/o Y' es un grupo  $-\text{COCH}_3$  y Z' es un grupo hidroxilo, Y y Z y/o Y' y Z' son convertidos en cadenas  $-\text{CO}-\text{CH} = \overset{\text{V}}{\text{C}}-\text{O}-$  (en que V es un grupo convertible en un grupo, de ácido carboxílico o un derivado funcional del mismo) y el grupo V es convertido subsiguientemente en un grupo de ácido carboxílico o un derivado funcional del mismo.

13.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en que cuando Y es un átomo de hidrógeno y Z es un grupo hidroxilo y/o Y' es un átomo de hidrógeno y Z' es un grupo hidroxilo, Y y Z y/o Y' y Z' son convertidos en una cadena  $-\text{CH}-\text{CH} = \text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$  en un éster alcohílico de la misma, por ejemplo convirtiendo Z y/o Z' en un grupo OM (en que M es un átomo de metal alcalino) y haciendo reaccionar subsiguientemente el producto así formado con ácido acetileno dicarboxílico o un éster dialcohílico del mismo.

14.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en que cuando Y es un grupo  $-\text{COOR}'$  y Z es un grupo hidroxilo y/o Y' es un grupo  $\text{COOR}'$  y Z' es un grupo hidroxilo, Y y Z y/o Y' y Z' son convertidos en una cadena  $-\text{CO}-\text{CH} = \text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$ .

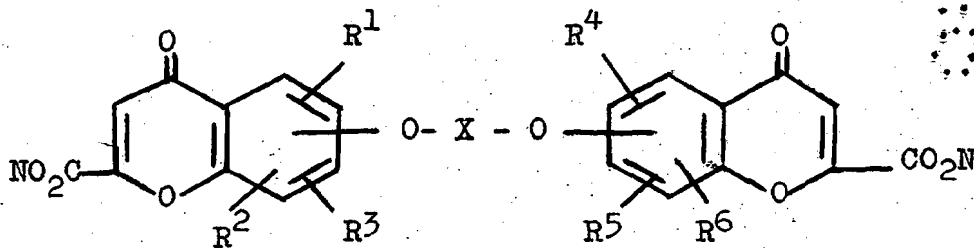
15.- Un procedimiento según cualquiera de las



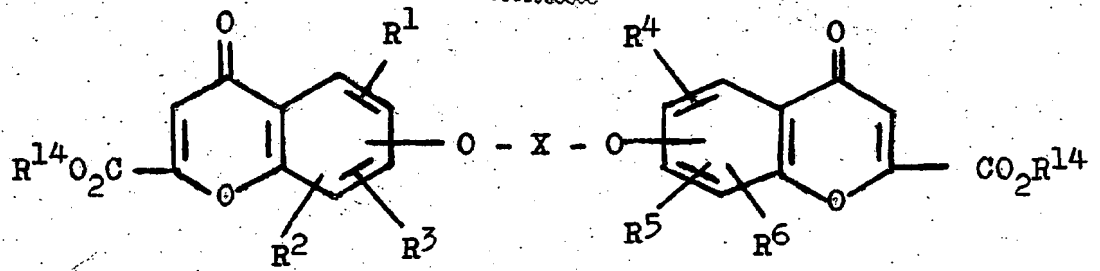
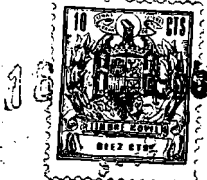
reivindicaciones 1 a 7 en que cuando Y y Z representan una cadena  $-\text{CO}-\text{CH} = \text{C}(\text{V})-\text{O}-$  y/o Y' y Z' representan una cadena  $-\text{CO}-\text{CH} = \text{C}(\text{V})-\text{O}-$  (en que V tiene la significación definida en la reivindicación 12) el grupo V es convertido en un grupo de ácido carboxílico o un derivado funcional del mismo.

16.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en que cuando Y y Z representan juntos una cadena  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{W})-\text{O}-$  y/o Y' y Z' representan una cadena  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{W})-\text{O}-$  (en que W es un grupo de ácido carboxílico o un grupo V tal como se define en la reivindicación 12), Y y Z y/o Y' y Z' son convertidos en una cadena  $-\text{CO}-\text{CH} = \text{C}(\text{COOH})-\text{O}-$  por deshidrogenación, y, si es necesario, conversión del grupo W en un grupo de ácido carboxílico.

17.- Un procedimiento para la preparación de sales de bis-cromonilo de la fórmula:



en que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y X tienen las significaciones definidas en la reivindicación 1, y N representa un catión formador de sal, que comprende convertir un compuesto de bis-cromonilo de la fórmula:

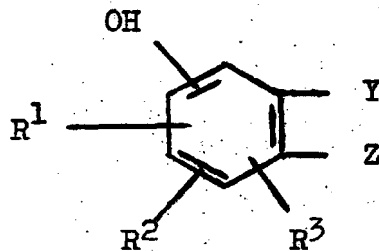


en que R<sup>14</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, en la sal deseada.

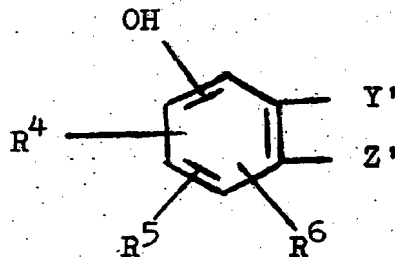
18.- Un procedimiento según la reivindicación 17 en que N es un catión formador de sal de amonio, de metal alcalino o de metal alcalino-térreo.

19.- Un procedimiento para la preparación de compuestos reivindicados en la reivindicación 19 que comprende hacer reaccionar en una o más etapas:

(a) Un compuesto de la fórmula:



10 (b) Un compuesto de la fórmula:



y (c) Un compuesto de la fórmula:



A - X' - B

en que A, B y X' tienen las significaciones definidas en la reivindicación 1.

20.- Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende mezclar el compuesto de bis-cromonilo preparado por el procedimiento de las reivindicaciones precedentes con un vehículo farmacéutico o diluyente para el mismo.

21.- Un método de inhibir los efectos de reacciones antígenos/anticuerpos que comprende aplicar a la zona de la reacción antígenos/anticuerpos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de bis-cromonilo preparado por el procedimiento de las reivindicaciones 1 a 19.

22.- Un método según la reivindicación 21, en que el compuesto de bis-cromonilo está en la forma de una sal.

23.- Un método de aliviar el asma que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de bis-cromonilo preparado por el procedimiento de las reivindicaciones 1 a 19.

24.- Un método según la reivindicación 23, en el que se emplea de 1 a 50 mg de compuesto de bis-cromonilo.

25.- Un método según las reivindicaciones 23 ó 24, en que el compuesto de bis-cromonilo está en la forma de una sal.

26.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de bis-cromonilo.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que

324619



antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de noventa y una hojas es  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 DIC. 1966

P. A.

Asociación de Exaltados  
Por España