

4 1 0 5 5 9



P.- 53.084

U.K. Ser. Nº 1912/72

Int. Cl. C 07 D / A 6 / K
---------------------------

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de MILES LABORATORIES, INC.

entidad norteamericana

establecida en Elkhart, Indiana, Estados Unidos de América.

Por: "UN METODO DE PREPARAR 1-(CROMONILOXI SUSTITUIDO EN POSICION 2)-2-HIDROXI-3-(FENOXI SUSTITUIDO)PROPANOS"

(Clase Internacional C07d)

4.2.73

7410559



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

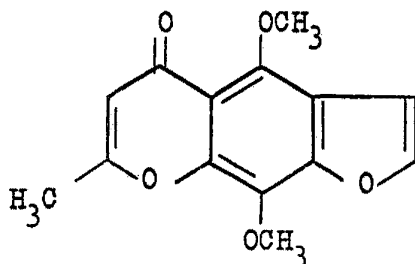
5 El asma alérgico, la fiebre del heno, y otros es-  
tados anafilácticos son tratados por una diversidad de agen-  
tes quimioterapéuticos, de los cuales son representativos  
los siguientes: ciertos compuestos de xantina, en particu-  
lar la aminofilina; algunas aminosimpatomiméticas, tales  
como epinefrina; corticosteroides seleccionados; y cromoglicato disódico.

10 Los 1-(cromoniloxi sustituido en posición 2)-2-  
-hidroxi-3-(fenoxi sustituido)-propanos que se describen  
en esta memoria demuestran utilidad terapéutica en el tra-  
tamiento de tales estados alérgicos.

15 Descripción de la Técnica Anterior

La Khellina, 4,9-dimetoxi-7-metil-5H-furo(3,2-g)  
(1)-benzo-piran-5-ona (fórmula V),

20



(V)

25

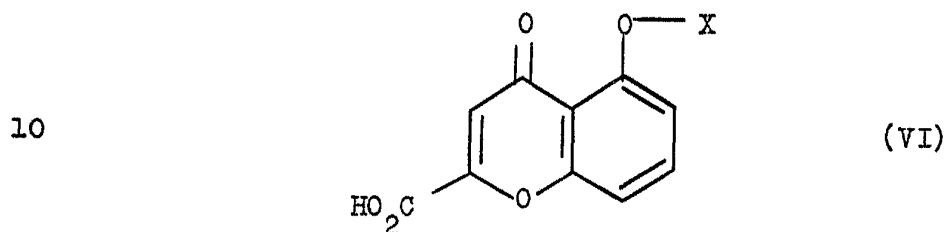
fué aislada por vez primera por Späth y Gruber, quienes de-

410559



terminaron también su estructura (Ber. 71: 106 (1938)). La Khellina se utilizó subsiguientemente como vasodilatador coronario, como broncodilatador, y como agente para el tratamiento del cólico.

5                    Modificaciones estructurales de la Khellina condujeron a la síntesis de ácidos cromon-2-carboxílicos sustituidos con alcoxi en la posición 5 (fórmula VI),



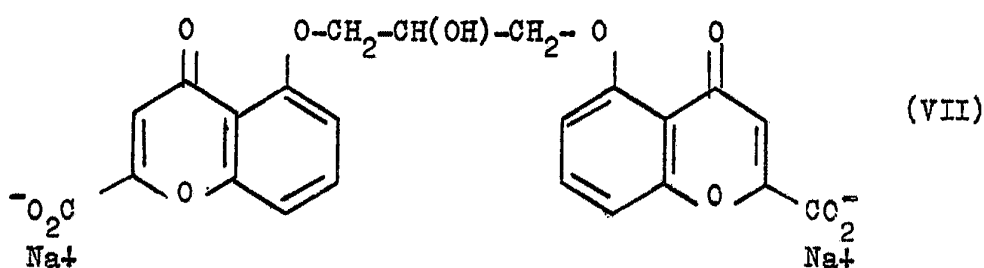
15                    en la cual X puede ser una diversidad de cadenas laterales de alcoholo sustituidas. Los compuestos de fórmula VI han sido descritos por Ellis y Wragg, y por Fitzmaurice y otros en las Patentes Británicas Núms. 1.049.289 (1966) y 1.093.673 (1967), respectivamente. Tales derivados de cromona exhiben actividad biológica en el tratamiento de estados alérgicos, pero dicha actividad es de corta duración (véase Cox y otros, Adv. Drug Res., 5: 118 (1970)). Debido a la última propiedad, los ácidos cromon-2-carboxílicos sustituidos con alcoxi en la posición 5 han tenido una utilidad limitada.

20                    Derivados de bis-(2-carboxi-cromon-iloxi) sustituidos clínicamente útiles han sido descritos por Fitzmaurice y otros en la Patente Británica Núm. 1.144.905 (1969)



410559

en particular el cromoglicato disódico, o sal disódica del  
1,3-di(2-carboxi-4-oxocromon-5-iloxi)-2-hidroxi-propano  
(fórmula VII):



El cromoglicato disódico, conocido comercialmente como In-  
tal, se emplea para tratar el asma bronquial alérgico. Pro-  
duce, sin embargo, varios efectos secundarios adversos.

15

### Definiciones

A todo lo largo de esta Descripción se aplican  
las definiciones siguientes:

20 (a) En cualquier fórmula estructural presentada  
en la Descripción,  $R^1$  representa hidrógeno, alcohol de 1  
a 4 átomos de carbono, o cationes no tóxicos farmacéutica-  
mente aceptables.

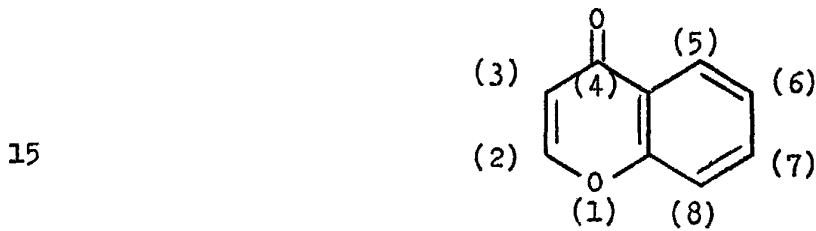
25 (b) Asimismo, en cualquier fórmula estructural,  
 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , y  $R^6$  representan cada uno de ellos hidró-  
geno, alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, carboxi, car-

410559

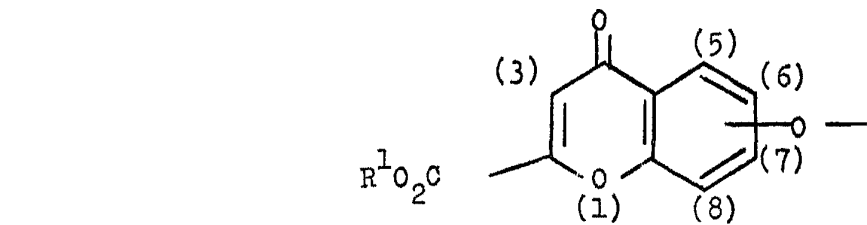


balcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, trihalometilo, halógeno, nitro, ciano o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

(c) Las posiciones de los átomos de carbono en los restos cíclicos de los compuestos descritos se numeran en el sentido de las agujas del reloj; en los casos en que el resto cíclico es heteropolicíclico, se asigna al heteroátomo el número uno (1), y todos los átomos restantes del anillo se numeran sucesivamente en el sentido de las agujas del reloj, con exclusión de los átomos situados en los emplames de anillos; a fines de ilustración, la cromona (benzo- $\gamma$ -pirona) se numera como sigue:



(d) El término "resto cromoniloxi sustituido en la posición 2" hace referencia a la fórmula química siguiente:

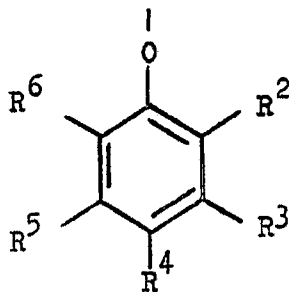


410559<sup>1</sup>



La designación de los átomos de carbono en esta estructura sigue la definición (c) anterior. R<sup>1</sup> es como se ha definido en (a), arriba.

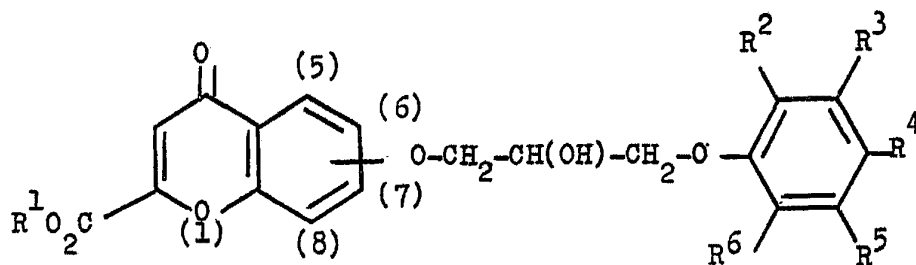
5 (e) El término "resto de fenoxi sustituido" hace referencia a la estructura



10 en la cual R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> son como se ha definido en (b), arriba.

15 Descripción

Esta invención comprende ciertos 1-(cromoniloxi sustituido en posición 2)-2-hidroxi-3-(fenoxi sustituido) propanos (Fórmula I):



(I)

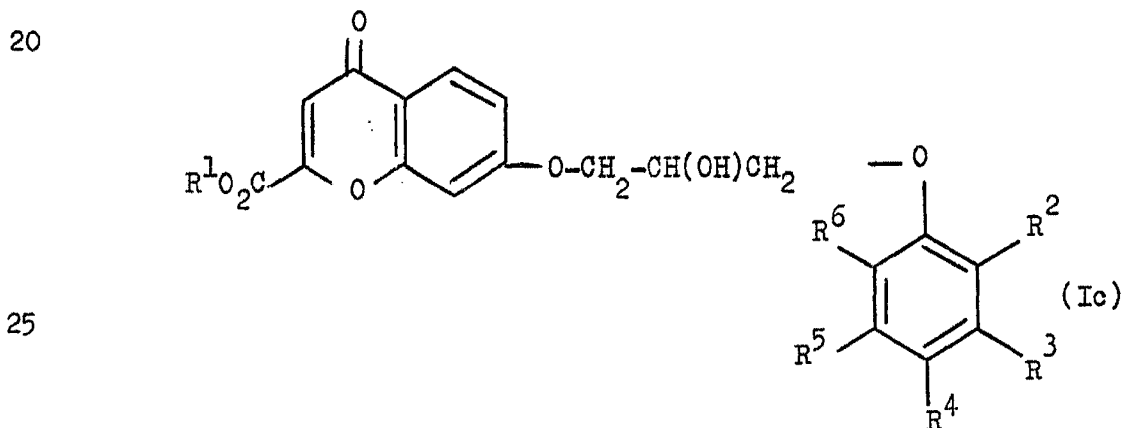
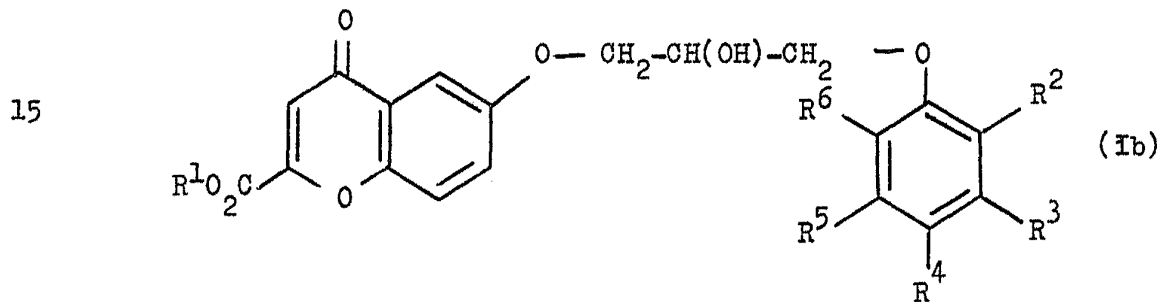
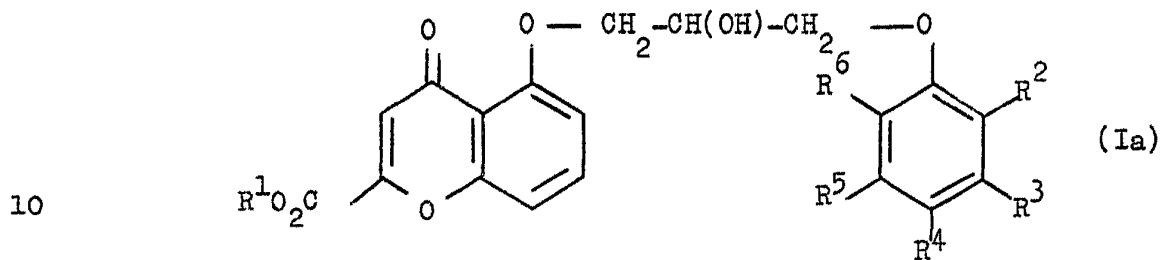
410559<sup>1</sup>

14 FEB 1957



El resto de cromoniloxi sustituido en la posición 2 está unido al resto de la Fórmula I en los átomos de carbono de posiciones 5, 6, 7, u 8. Se prefiere la unión en las posiciones 5, 6, ó 7, tal como se representa por las Fórmulas (Ia), (Ib), y (Ic):

5



4.2.73

410559<sup>1</sup>



En el resto de fenoxi sustituido de la Fórmula I, cada uno de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  es un sustituyente como se ha definido en las Definiciones anteriores. Se prefiere que: (a) o bien todos los sustituyentes desde  $R^2$  hasta  $R^6$  inclusive sean hidrógeno; o (b) sólo 3 de los sustituyentes comprendidos entre  $R^2$  y  $R^6$  inclusive sean hidrógeno, mientras que los otros dos sustituyentes son distintos de hidrógeno. Entre las materializaciones preferidas del resto fenoxi sustituido de la Fórmula I se encuentran las siguientes:

- fenoxi
- p-bromofenoxi
- p-clorofenoxi
- p-fluorofenoxi
- 15 p-metoxifenoxi
- m-cresiloxi
- o-cresiloxi
- p-(t-butil)fenoxi
- 2,6-dimetilfenoxi
- 20 2,5-dimetilfenoxi
- p-etilfenoxi
- o-(n-propil)fenoxi
- m-trifluorometilfenoxi
- p-carbetoxifenoxi
- 25 p-cianofenoxi

410559



p-nitrofenoxi

2,4-diclorofenoxi

3-metoxi-4-cianofenoxi

3-metoxi-4-carboxifenoxi

5 3-metoxi-4-carbetoxifenoxi

Materializaciones preferidas de la Fórmula I incluyen los compuestos siguientes:

10 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-fenoxi  
propano, el éster etílico y la sal de sodio del mismo  
(Ejemplos 2, 3, 4);

1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-bromo  
fenoxipropano, el éster etílico, y la sal de sodio del mismo  
(Ejemplos 6, 7, 8);

15 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-cloro  
fenoxipropano, y el éster etílico del mismo (Ejemplos 10  
y 11);

1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-metoxi  
fenoxipropano, el éster etílico, y la sal de sodio del mismo  
(Ejemplos 13, 14, 15);

20 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-o-cresil  
oxipropano, el éster etílico y la sal de sodio del mismo  
(Ejemplos 17, 18, 19);

25 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-(t-bu  
til)fenoxipropano, el éster etílico, y la sal de sodio del  
mismo (Ejemplos 21, 22, 23);

410559



1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,6-di  
metilfenoxi)propano y el éster etílico del mismo (Ejem-  
plos 25 y 26);

5 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-m-cresi  
loxipropano y el éster etílico del mismo (Ejemplos 28 y 29);

1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-etilfe  
noxipropano, sal sódica y éster etílico (Ejemplos 31 y  
32);

10 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-ciano  
fenoxipropano, sal sódica y éster etílico (Ejemplos 34 y  
35);

1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-nitro  
fenoxipropano, sal sódica y éster etílico (Ejemplos 37 y  
38);

15 1-(2-carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxi-3-fenoxi  
propano y la sal sódica del mismo (Ejemplos 40 y 41);

1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-etoxi  
fenoxipropano y la sal sódica del mismo (Ejemplos 42 y  
44);

20 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,5-di  
metilfenoxi)propano, sal sódica y éster etílico (Ejemplos  
46 y 47);

25 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-o-(n-pro  
pil)fenoxipropano, sal sódica y éster etílico (Ejemplos 49  
y 50);

410559



1-(2-carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxi-3-p-ciano  
fenoxipropano, sal sódica y éster etílico (Ejemplos 52 y  
53);

5 1-(2-carboxicromon-6-iloxi)-2-hidroxi-3-p-ciano  
fenoxipropano, sal sódica y éster etílico (Ejemplos 55 y  
56);

1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-m-tri  
fluorometilfenoxipropano, sal sódica y éster etílico  
(Ejemplos 58 y 59);

10 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,4-di  
clorofenoxi)propano, sal sódica y éster etílico (Ejemplos  
61 y 62);

15 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-p-fluoro  
fenoxipropano, sal sódica y éster etílico (Ejemplos 64 y  
65);

1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(3-meto  
xi-4-cianofenoxi)propano, sal sódica y éster etílico (Ejem  
plos 67 y 68);

20 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(3-meto  
xi-4-carbetoxifenoxi)propano, sal sódica y éster etílico);  
y

1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(3-meto  
xi-4-carboxifenoxi)propano, sal disódica y éster etili-  
co.

25 Los compuestos que tienen la fórmula (I) exhiben

410559



5 propiedades anti-alérgicas en los mamíferos, y son útiles en el tratamiento del asma alérgico, la fiebre del heno, y otros estados alérgicos o anafilácticos. Detalles de tal actividad se describen en los Ejemplos 69, 70, y 71 en la Descripción de las Realizaciones Preferidas, más adelante.

Las formas de dosificación de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar en composiciones por adición de vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados generalmente en la formulación de composiciones farmacéuticas.

10 Tales composiciones se pueden preparar en estado sólido o líquido por métodos conocidos en la técnica para la administración por inhalación, ingestión, inyección intravenosa o parenteral, y por otros medios. Para el tratamiento del asma, las composiciones se pueden encontrar en una forma adecuada para su administración por inhalación. Así, las

15 composiciones pueden comprender una suspensión o solución del 1-(cromoniloxi sustituido en posición 2)-2-hidroxi-3-(fenoxi sustituido)propano en agua o en un alcohol adecuado para su administración como un aerosol por medio de un nebulizador convencional. Alternativamente, las composiciones

20 pueden comprender una suspensión o solución del ingrediente activo en un vehículo propulsor licuado convencional para ser administrada en forma de aerosol desde un envase sometido a presión. Las composiciones pueden comprender también el ingrediente activo sólido en un diluyente

25

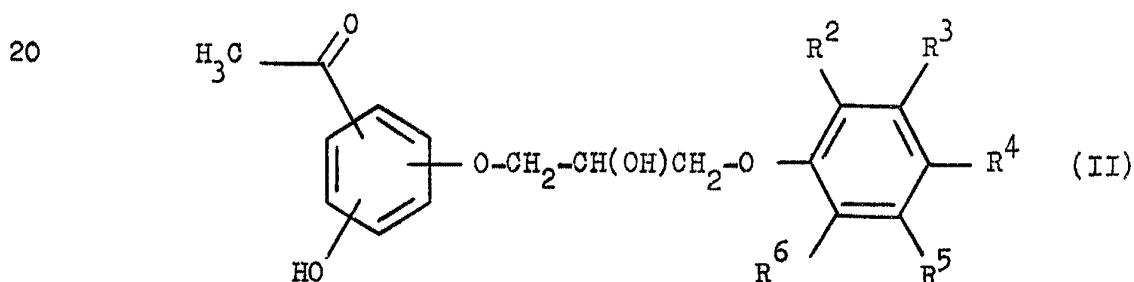
410559



5 sólido para su administración desde un dispositivo de inha-  
lación de polvo. Pueden utilizarse también otras vías de  
administración, p.ej., tabletas sublinguales, orales o bu-  
cales, supositorios rectales, o inyección o infusión intra-  
venosa.

10 Las composiciones pueden contener también, ade-  
más del compuesto de la Fórmula general I, otros ingredien-  
tes activos, por ejemplo otros broncodilatadores. Estos  
broncodilatadores adicionales pueden incluir los del tipo  
 $\beta$ -adrenérgico, tales como iso- u orci-prenalina, salbuta-  
mol, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.  
Las composiciones pueden contener de 0,1 a 10% en peso del  
compuesto de Fórmula I. Si se utiliza salbutamol o sulfato  
de iso- u orci-prenalina, éste estará presente adecuadamen-  
15 te en una concentración de 0,1 a 5% en peso.

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a  
partir de los bis(fenoxi sustituido)propanos (Fórmula II),

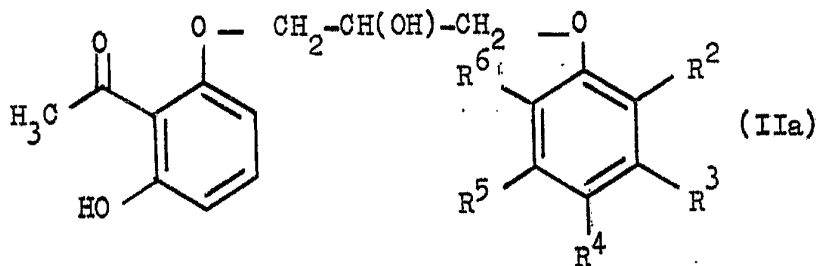


410559



por condensación con oxalato de dietilo en presencia de  
 etóxido de sodio, seguida por ciclización con una mezcla  
 de ácidos acético glacial y sulfúrico concentrado para  
 obtener la forma ácida de la Fórmula I (es decir, aquella  
 5 en la que  $R^1$  es hidrógeno), o una mezcla de ácido clorhí-  
 drico concentrado y un alcohol inferior de 1 a 4 átomos  
 de carbono para obtener la forma éster de la Fórmula I  
 (es decir, aquella en la que  $R^1$  es alcoholo inferior de 1  
 a 4 átomos de carbono). Sales no tóxicas, farmacéuticamen-  
 10 te aceptables de la Fórmula I (es decir, aquellos deriva-  
 dos en los que  $R^1$  es un catión no tóxico) se pueden prepa-  
 rar a partir de la forma ácida por reacción de la última  
 con una solución de carbonato que tenga la especie catióni-  
 ca deseada, o a partir de las formas de éster por saponi-  
 15 ficación. En el procedimiento arriba indicado, la Fórmu-  
 la II tiene las siguientes materializaciones preferidas:

20



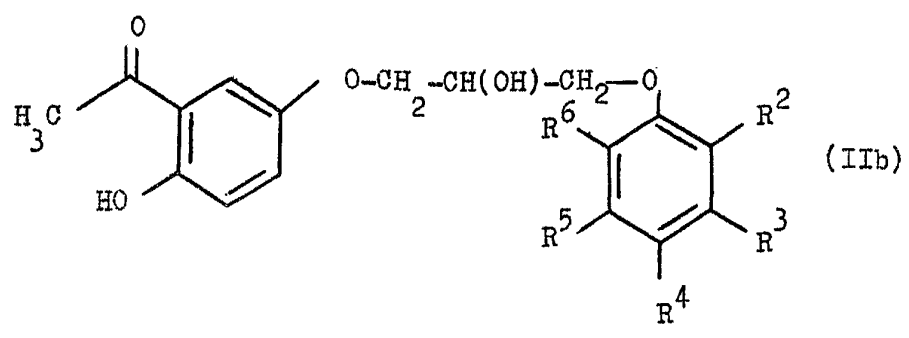
25

4.2.73

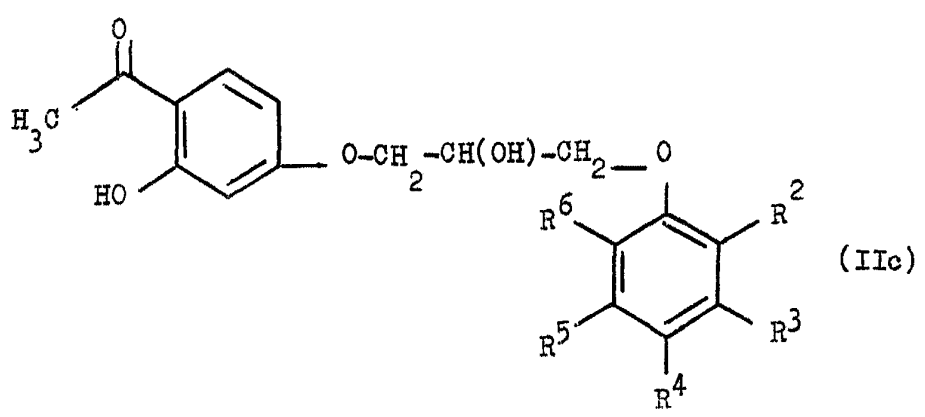
14 FEB 1953

410559

5



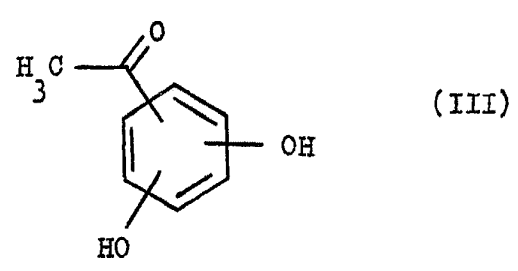
10



15

Los compuestos que tienen la Fórmula II son útiles en la preparación de los compuestos representados por la Fórmula I, y pueden sintetizarse haciendo reaccionar una dihidroxiacetofenona (Fórmula III),

20



25

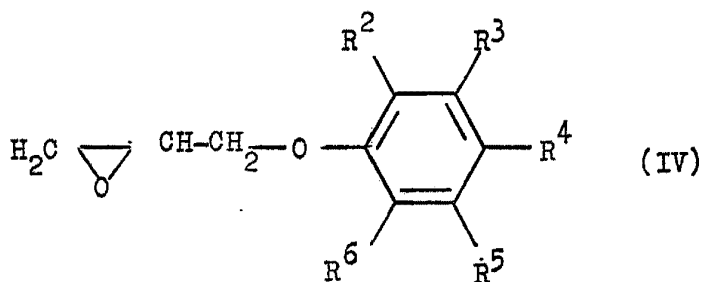
4.2.73

410559



con un éter (fenil sustituido)glicídilico (Fórmula IV),

5



10

en un disolvente orgánico apropiado en presencia de un catalizador.

En la síntesis arriba descrita, se prefieren las materializaciones siguientes:

15

a) La dihidroxiacetofenona (fórmula III) es 2,6-dihidroxi acetofenona, 2,4-dihidroxiacetofenona, ó 2,5-dihidroxi acetofenona.

b) El disolvente orgánico es 2-etoxietanol.

c) El catalizador es hidróxido de benciltrimetilamonio.

d) La reacción se lleva a cabo a reflujo.

20

e) Los siguientes son restos de fenilo sustituido preferidos en la Fórmula IV:

fenilo

p-bromofenilo

p-clorofenilo

25

p-fluorofenilo

410559



- 5
- p-metilfenilo
  - m-cresilo
  - o-cresilo
  - p-(t-butil)fenilo
  - 2,6-dimetilfenilo
  - 2,5-dimetilfenilo
  - p-etilfenilo
  - o-(n-propil)fenilo
  - m-trifluorometilfenilo
  - 10 p-carbetoxifenilo
  - p-carboxifenilo
  - p-cianofenilo
  - 2,4-diclorofenilo
  - 3-metoxi-4-carbetoxifenilo
  - 15 3-metoxi-4-cianofenilo
  - 3-metoxi-4-carboxifenilo.

Materializaciones preferidas de la Fórmula IIa

incluyen:

20 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-fenoxi  
propano (Ejemplo 1; compuesto intermedio para los Ejemplos  
2, 3, y 4);

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-p-bromofe  
noxipropano (Ejemplo 5; compuesto intermedio para los Ejem  
plos 6, 7 y 8);

25 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-p-clorofe

410559



noxipropano (Ejemplo 9; compuesto intermedio para los Ejemplos 10 y 11);

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-p-metoxifenoxipropano (Ejemplo 12; compuesto intermedio para los Ejemplos 13, 14 y 15);

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-o-cresiloxipropano (Ejemplo 16); compuesto intermedio para los Ejemplos 17, 18 y 19);

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-t-butilfenoxipropano (Ejemplo 20; compuesto intermedio para los Ejemplos 21, 22 y 23);

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-2,6-dimetilfenoxipropano (Ejemplo 24; compuesto intermedio para los Ejemplos 25 y 26);

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-m-cresiloxipropano (Ejemplo 27; compuesto intermedio para los Ejemplos 28 y 29);

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-p-etilfenoxipropano (Ejemplo 30; compuesto intermedio para los Ejemplos 31 y 32);

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-cianofenoxipropano (Ejemplo 33; compuesto intermedio para los Ejemplos 34 y 35);

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-carbetoxifenoxipropano (Ejemplo 42; compuesto intermedio para

410559

14 F



los Ejemplos 43 y 44);

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(2,5-di  
metilfenoxi)propano (Ejemplo 45; compuesto intermedio para  
los Ejemplos 46 y 47);

5 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(2-n-pro  
pilfenoxi)propano (Ejemplo 48; compuesto intermedio para  
los Ejemplos 49 y 50);

10 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(m-tri  
fluorometilfenoxi)propano (Ejemplo 57; compuesto interme-  
dio para los Ejemplos 58 y 59);

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(2,4-di  
clorofenoxi)propano (Ejemplo 60; compuesto intermedio para  
los Ejemplos 61 y 62);

15 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-fluo  
rofenoxipropano (Ejemplo 63; compuesto intermedio para los  
Ejemplos 64 y 65);

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(3-meto  
xi-4-cianofenoxi)propano (Ejemplo 66; compuesto intermedio  
para los Ejemplos 67 y 68);

20 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(3-meto  
xi-4-carboxifenoxi)propano; y

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(3-meto  
xi-4-carbetoxifenoxi)propano.

25 Materializaciones preferidas de la Fórmula IIb  
incluyen:

410559

14



1-(3-acetil-4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-fenoxi  
propano (Ejemplo 39; compuesto intermedio para los Ejemplos  
40 y 41); y

5 1-(3-acetil-4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-ciano  
fenoxipropano (Ejemplo 51; compuesto intermedio para los  
Ejemplos 52 y 53).

Materializaciones preferidas de la Fórmula IIc  
incluyen:

10 1-(3-hidroxi-4-acetilfenoxi)-2-hidroxi-3-fenoxi  
propano (Ejemplo 54; compuesto intermedio para los Ejem-  
plos 55 y 56).

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

15

EJEMPLO 1

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano.

20 Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2  
g), éter fenil-glicidílico (15,0 g) e hidróxido de bencil  
trimetilamonio (5 gotas de una solución al 40%) en 2-eto  
xietanol (75 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas.  
Se eliminó el disolvente a presión reducida, y el sólido  
resultante se lavó con éter. La recristalización en etanol  
acuoso dió 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-fenoxi  
25 propano, 19,0 g, en forma de agujas de color limón pálido,



410559

p.f. 100,5-101,5°C.

Análisis: Encontrado

C 67,4%; H 6,0%

$C_{17}H_{18}O_5$  requiere

C 67,6%; H 6,0%

5

EJEMPLO 2

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano.

Una solución de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-  
 -hidroxi-3-fenoxipropano (12,08 g) en oxalato de dietilo  
 10 (30 ml) se añadió a una suspensión de etóxido de sodio,  
 preparada a partir de sodio (6,0 g) y etanol (60 ml), en  
 benceno (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante  
 1,5 horas, se enfrió y se vertió en éter. El sólido ama-  
 rillo precipitado se recogió, se lavó con éter y se se-  
 15 có. Se añadió luego el sólido a una mezcla de ácido acé-  
 tico glacial (80 ml) y ácido clorhídrico concentrado (30  
 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de en-  
 friar, la mezcla de reacción se vertió con agitación en  
 agua fría (1 l.). La goma precipitada se lavó con agua  
 20 por decantación y se solidificó por trituración con ácido  
 acético. La recristalización en ácido acético dió 1-(2-car-  
 boxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano (7,0 g) en  
 forma de un polvo blanco, p.f. 88-90°C.

Análisis: Encontrado

C 59,4%; H 4,9%

25

$C_{19}H_{16}O_7 \cdot \frac{3}{2} H_2O$  requiere

C 59,5%; H 4,9%

410559



EJEMPLO 3

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano.

5                   Una mezcla de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano (10,0 g), etanol (5 ml), benceno (100 ml) y ácido sulfúrico concentrado (5 gotas) se calentó a reflujo durante 6 horas, recogién dose el agua que se formó en un separador de fases. La solución enfriada se lavó  
10 con solución saturada de bicarbonato sódico y con agua. La eliminación del benceno a presión reducida dió 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano en forma de un aceite viscoso.

15

EJEMPLO 4

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano, sal sódica.

20                   Una solución de hidróxido de sodio (0,6 g) en etanol (100 ml) se añadió a 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano (5,7 g) y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de agua durante 1 hora. El sólido que se separó se filtró y se recristalizó en agua (carbón vegetal) para dar la sal sódica de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano (2,3 g), un sólido de color  
25

4.2.73

410559



1973

ligeramente rosado, p.f. 221-223°C.

Análisis: Encontrado

C 60,42%; H 4,61%

$C_{19}H_{15}O_7Na$  requiere

C 60,3%; H 3,98%

5

EJEMPLO 5

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-bromofenoxipropano.

Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2 g) y éter p-bromofenilglicidílico (22,9 g) en 2-etoxietanol (75 ml) que contenía solución de hidróxido de benciltrimetilamonio (10 gotas: 40%) se calentó a reflujo durante 72 horas. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el aceite viscoso residual de color anaranjado se dejó en reposo toda una noche, durante cuyo tiempo comenzó la cristalización. Se trituró el residuo con éter dietílico y se recogió el sólido. Se obtuvo 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-bromofenoxipropano, en forma de un sólido de color amarillo pálido, 16,4 g; p.f. 101,5-103°C.

20 Análisis: Encontrado C 53,8%; H 4,5%; Br 21,1%

$C_{17}H_{17}BrO_5$  requiere C 53,6%; H 4,5%; Br 21,6%

EJEMPLO 6

25 1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-bromofenoxi-



410559



EJEMPLO 7

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi-2-hidroxi-3-p-bromofenoxipropano.

5 Una solución de hidróxido sódico (0,6 g) en etanol (100 ml) se añadió a 1-(2-carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-bromofenoxipropano (6,6 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La sal de sodio resultante se filtró, se disolvió en el volumen mínimo de agua caliente y se vertió en una solución de ácido acético (100 ml, 10 2N). La solución se enfrió, y el ácido precipitado se recogió, se lavó con agua fría y se secó. La recristalización en ácido acético diluido dió 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-bromofenoxipropano (6,05 g) como agujas blancas, p.f. 192-194°C.

15 Análisis: Encontrado C 49,98%; H 3,85%; Br 18,03%  
C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>7</sub>.H<sub>2</sub>O requiere C 50,3%; H 3,75%; Br 17,67%

EJEMPLO 8

20 1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-bromofenoxipropano, sal sódica.

Una solución de carbonato sódico (0,1 N; 100 ml) se añadió a 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-bromofenoxipropano (4,35 g). La suspensión se calentó en un

410559



5      baño de agua hasta que el ácido se hubo disuelto completa-  
mente, y se dejó enfriar. El sólido tornasolado que se se-  
paró se recogió por centrifugación y se lavó con agua (100  
ml). El producto se liofilizó finalmente para dar la sal

Análisis: Encontrado                      C 49,66%; H 3,54%; Br 17,30%

$C_{19}H_{14}BrO_7Na$  requiere    C 49,9%; H 3,32%; Br 17,5%

10

EJEMPLO 9

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-clorofenoxipro-  
pano.

15      Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2  
g) y éter p-clorofenilglicidílico (18,45 g) en 2-etoxieta-  
nol (75 ml) que contenía solución de hidróxido de bencil  
trimetilamonio (5 gotas; 40%) se calentó a presión reduci-  
da y se dejó que cristalizase el aceite viscoso residual.  
El producto sólido se recogió y se lavó con un volumen pe-  
20      queño de éter dietílico para dar 1-(2-acetil-3-hidroxifeno-  
xi)-2-hidroxi-3-p-clorofenoxipropano (21,0 g) en forma de  
un sólido amarillo pálido, p.f. 112,5-114°.

Análisis: Encontrado                      C 60,8%; H 5,1%; Cl 10,0%

$C_{17}H_{17}ClO_5$  requiere    C 60,7%; H 5,1%; Cl 9,5%

25

410559



EJEMPLO 10

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-clorofenoxipro-  
pano.

5                   Una mezcla de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hi  
droxi-3-p-clorofenoxipropano (13,5 g) y oxalato de dieti-  
lo (15 ml) se añadió a una suspensión de etóxido de sodio  
exento de alcohol (preparado a partir de 3 g de sodio) en  
éter absoluto (200 ml). Se calentó la mezcla a reflujo du-  
10                   rante 1,5 horas, durante cuyo tiempo se separó un sólido  
de color amarillo. La mezcla de reacción se vertió sobre  
hielo (100 g) y se acidificó con una solución de ácido  
acético (12 ml) en agua (80 ml). Se separó la capa de éter,  
y la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 25 ml). La capa  
15                   de éter se reunió con los extractos de éter y se evaporó  
el disolvente. Se añadieron ácido acético (80 ml) y áci-  
do clorhídrico (30 ml) al residuo, y la solución resultan-  
te se calentó a reflujo durante 1 hora. Al verter sobre  
agua se precipitó una goma de color beige que solidificó  
20                   pronto, y se filtró. La recristalización en ácido acéti-  
co dió 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-clorofe-  
noxipropano bruto (12,0 g), en forma de un sólido de co-  
lor blanco, p.f. 191-193°. El ácido impuro (10 g) se ca-  
25                   lentó a reflujo durante 5 horas con etanol (100 ml) y áci-  
do sulfúrico concentrado (10 gotas). Se separó luego el

410559

14



disolvente en un evaporador rotativo; se disolvió el aceite residual en cloroformo y se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato sódico y con agua. Se separó el disolvente, y se añadió un pequeño volumen de éter al aceite residual, que cristalizó lentamente para dar un sólido blanco (8,4 g), p.f. 98-100°. La recrystalización en etanol acuoso dió 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-clorofenoxipropano (6,6 g) en forma de agujas vellosas de color blanco, p.f. 98-100°C.

10 Análisis: Encontrado Cl 8,46%  
 $C_{21}H_{19}ClO_7$  requiere Cl 8,48%

Un sólido blanco que se separó por lavado con solución de bicarbonato sódico se filtró, se lavó con agua fría y se secó para dar la sal sódica de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-clorofenoxipropano (1,6 g), p.f. 242°C.

15 Análisis: Encontrado C 54,04%; H 3,76%; Cl 8,82%  
 $C_{19}H_{14}ClO_7 \cdot \frac{1}{2} H_2O$  requiere C 54,1%; H 3,8%; Cl 8,43%

20 EJEMPLO 11

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-clorofenoxipropano.

Una solución de hidróxido sódico (0,6 g) en etanol se añadió a 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-clorofenoxipropano (6,28 g) y la mezcla se calentó a re

410559



flujo durante 1 hora. La sal sódica resultante se filtró, se disolvió en el volumen mínimo de agua caliente y se vertió en una solución de ácido acético (100 ml, 2N). La solución se enfrió, y el ácido precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó. La recristalización en ácido acético diluido dió 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-clorofenoxipropano (6,0 g) en forma de agujas blancas, p.f. 193-195°C.

Análisis: Encontrado C 55,22%; H 4,56%; Cl 8,56%  
10 C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>7</sub> requiere C 55,7%; H 4,16%; Cl 8,68%

#### EJEMPLO 12

15 1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-metoxifenoxipropano.

Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2 g) y éter p-metoxifenilglicídílico (18,0 g) en 2-etoxietanol (75 ml) que contenía solución de hidróxido de benciltrimetilamonio (5 gotas: 40%) se calentó a reflujo durante 48 horas. El disolvente se separó luego a presión reducida y el aceite anaranjado viscoso residual se dejó en reposo durante una noche, durante cuyo tiempo se produjo la cristalización. El sólido se trituró con éter, se filtró, y se lavó con un poco de éter para dar 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-metoxifenoxipropano (18,65 g) en for

710559



ma de un sólido amarillo pálido, p.f. 100-101,5°C.

Análisis: Encontrado C 64,9%; H 5,95%

$C_{18}H_{20}O_6$  requiere C 65,1%; H 6,0%

5

EJEMPLO 13

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-metoxifenoxi-  
propano.

Una mezcla de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hi  
10 droxi-3-p-metoxifenoxipropano (13,3 g) y oxalato de die-  
tilo (15 ml) se añadió a etóxido de sodio exento de alcohol  
(preparado a partir de 3,0 g de sodio) en éter absoluto  
(100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas,  
durante cuyo tiempo se separó un sólido de color amarillo.  
15 El residuo se vertió sobre hielo (100 g) y se acidificó con  
una solución de ácido acético (12 ml) en agua (80 ml). Se  
separó la capa de éter, y se extrajo la solución acuosa  
con éter (3 x 25 ml). Las capas etéreas reunidas se evapo-  
raron y el residuo se disolvió en una mezcla de ácido acé-  
20 tico (80 ml) y ácido clorhídrico (30 ml), y se calentó a  
reflujo durante 1 hora. Al verter sobre agua ( 1 l.) se  
precipitó un sólido blanquecino que se recogió y cristali-  
zó en ácido acético para dar 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-  
2-hidroxi-3-p-metoxifenoxipropano (12,0 g) en forma de un  
25 sólido blanco, p.f. 125-126°C.

410559



Análisis: Encontrado C 59,12%; H 4,94%

$C_{20}H_{18}O_8 \cdot H_2O$  requiere C 59,4%; H 4,94%

#### EJEMPLO 14

5

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-metoxifenoxi-  
propano.

Una mezcla de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hi-  
droxi-3-p-metoxifenoxipropano (10,0 g), alcohol etílico  
10 (5 ml), benceno (100 ml) y ácido sulfúrico concentrado  
(5 gotas) se calentó bajo un separador de fases Dean-Stark  
durante 20 horas. La solución enfriada se lavó con solu-  
ción saturada de bicarbonato sódico y luego con agua. La  
separación del benceno a presión reducida proporcionó un  
15 sólido que se recristalizó en dioxano acuoso para dar  
1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-metoxifenoxi-  
propano, p.f. 135-136,5°C, en forma de agujas blancas.

Análisis: Encontrado C 63,95%; H 5,38%

$C_{22}H_{22}O_8$  requiere C 63,7%; H 5,31%

20

#### EJEMPLO 15

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-metoxifenoxi-  
propano, sal sódica.

25

Una solución de hidróxido de sodio (0,6 g) en

4.2.73

410559

14 F



alcohol etílico (100 ml) se añadió a 1-(2-carbetoxicromon-  
-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-metoxifenoxipropano (6,2 g) y la  
mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El sólido re-  
sultante se filtró y se recristalizó en agua para dar la  
5 sal sódica de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-  
-metoxifenoxipropano (5 g) en forma de un sólido de color  
beige claro, p.f. 221-223°C.

Análisis: Encontrado C 56,56%; H 4,42%

$C_{20}H_{17}O_8Na \cdot H_2O$  requiere C 56,3%; H 4,7%

10

## EJEMPLO 16

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-o-cresiloxipropa-  
no.

15

Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2  
g) y éter *o*-cresil-glicidílico (16,4 g) en 2-etoxietanol  
(75 ml) que contenía solución de hidróxido de benciltri-  
metilamonio (10 gotas; 40%) se calentó a reflujo durante  
48 horas. A continuación de la separación del 2-etoxietanol  
20 a presión reducida, el sólido resultante se lavó con éter  
para dar 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-*o*-cresi-  
loxipropano (19,2 g) como un sólido de color crema, p.f.  
101-102,5°C.

Análisis: Encontrado C 68,1%; H 6,3%

25

$C_{18}H_{20}O_5$  requiere C 68,3%; H 6,4%

410559



EJEMPLO 17

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-o-cresiloxipropano.

Una solución de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-  
5 hidroxi-3-o-cresiloxipropano (18,96 g) en oxalato de dieti-  
lo (22,5 ml) se añadió a una suspensión de etóxido de so-  
dio, preparado a partir de sodio (4,5 g) y alcohol etílico  
(4,5 ml), en benceno (150 ml). Se calentó la mezcla a refluj-  
jo durante 1,5 horas, se enfrió, y se filtró después de ver-  
10 ter en éter (150 ml). El sólido residual se lavó con éter  
y se secó, añadiéndose luego a una mezcla de ácido acético  
glacial (120 ml) y ácido clorhídrico concentrado (45 ml),  
y se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar,  
se vertió el residuo, con agitación, en agua fría (1 l.).  
15 La goma precipitada solidificó después de decantar el lí-  
quido y lavar con agua. El sólido de color beige se recris-  
talizó dos veces en acetato de etilo y por último en alcohol  
para dar 1-(2-carboxi-cromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-o-cresilo-  
xipropano (6,0 g) en forma de un sólido blanquecino, p. f.  
20 95-97°C.

Análisis: Encontrado C 57,8%; H 5,3%

$C_{20}H_{18}O_7 \frac{5}{2} H_2O$  requiere C 57,8%; H 5,5%

EJEMPLO 18

25

4.2.73

410559



1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-o-cresiloxipropano.

5 Una mezcla de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-o-cresiloxipropano (10,0 g), alcohol etílico (5 ml), benceno (100 ml) y ácido sulfúrico concentrado (5 gotas) se calentó, en conjunto, bajo un colector Dean-Stark durante 18 horas. Después de enfriar, se lavó sucesivamente la solución con solución de bicarbonato sódico y con agua. La separación del benceno proporcionó un aceite viscoso nucleado con cristales. La recristalización del producto bruto en dioxano acuoso dió 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-o-cresiloxipropano (8,75 g), p.f. 75-76°C.

10 Análisis: Encontrado C 63,75%; H 6,00%  
C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> requiere C 63,4%; H 5,77%

15

EJEMPLO 19

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-o-cresiloxipropano, sal sódica.

20 Una solución de hidróxido sódico (0,8 g) en alcohol etílico (100 ml) se añadió a 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-o-cresiloxipropano (7,96 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y se lavó con un pequeño volumen de agua fría para dar la sal sódica de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-

25

410559



-3-o-cresiloxipropano (3,8 g), p.f. 228-230°C.

Análisis: Encontrado C 60,23%; H 4,22%

C<sub>20</sub> H<sub>17</sub> O<sub>7</sub> Na requiere C 61,2%; H 4,33%

5

EJEMPLO 20

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-t-butilfenoxi-  
propano.

Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2  
10 g), éter p-t-butilfenilgliodílico (20,6 g) e hidróxido de  
benciltrimetilamonio (5 gotas de una solución al 40%) en  
2-etoxietanol (75 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas.  
Se separó el disolvente a presión reducida, dando 1-(2-ace  
15 til-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-t-butilfenoxipropano  
(38,85 g) en forma de un aceite anaranjado viscoso.

EJEMPLO 21

1-(2-Carboxieromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-t-butilfenoxipro-  
pano.

20

Una solución de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-  
-hidroxi-3-p-t-butilfenoxipropano (14,4 g) en oxalato de  
dietilo (15 ml) se añadió a una suspensión de etóxido de  
sodio, preparado a partir de sodio (3,0 g) y etanol (30  
25 ml), en éter (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo duran



410559

5 te 1,5 horas, y el residuo de color pardo se vertió sobre hielo (100 g). Después de acidificación con una solución de ácido acético (12 ml) en agua (80 ml), se separó la capa de éter, y se extrajo la solución acuosa con éter (3 x 25 ml). Se separó luego el disolvente de la capa etérea y los extractos etéreos reunidos. Se disolvió el residuo en una mezcla de ácido acético (80 ml) y ácido clorhídrico (30 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Al verter en agua (1 l.), se obtuvo 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-3-p-t-butilfenoxipropano, 10,7 g, en forma de una goma de color beige.

10

EJEMPLO 22

15 1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-t-butilfenoxipropano.

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-t-butilfenoxipropano (10,7 g), benceno (100 ml), etanol (5 ml) y ácido sulfúrico (10 gotas) se calentaron a reflujo en un separador Dean-Stark hasta que no destiló más agua (aproximadamente 6 horas). Después de enfriar, se lavó la solución con solución saturada de bicarbonato sódico, y luego con agua. Se separó el disolvente a presión reducida para dar un aceite pardo muy viscoso, del cual se separó un material sólido al dejar en reposo. Este sólido

20

25

410559



5 se separó por filtración y se lavó varias veces con éter para dar 1-(2-carbetoxi-cromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-t-butilfenoxipropano, 6,1 g, en forma de un sólido con aspecto de crema. Una porción recristalizada en etanol acuoso proporcionó escamas casi incoloras, p.f. 99-101,5°.

Análisis: Encontrado C 67,95%; H 6,46%

$C_{25}H_{28}O_7$  requiere C 68,17%; H 6,41%

EJEMPLO 23

10

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-t-butilfenoxipropano, sal sódica.

15

Una solución de hidróxido sódico (0,4 g) en etanol (100 ml, 96%) se añadió a 1-(2-carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-t-butilfenoxipropano (4,40 g) y la mezcla se calentó suavemente a reflujo durante 10 minutos. El sólido con aspecto de crema se separó por filtración, se lavó con un poco de etanol, y se secó. Se disolvió luego en agua, se trató con carbón vegetal, se filtró, y se vertió en ácido acético diluido. El sólido adherente se separó por filtración, se disolvió en acetona, y se concentró la acetona para dar un sólido amarillo (3,5 g), p.f. 90°. Este sólido se disolvió en solución de carbonato sódico (0,1 N, 85 ml) y la solución se filtró y se liofilizó para dar la sal sódica (3,9 g) en forma de un sólido blan-

20

25

410559



quecino, p.f. 230-232°.

Análisis: Encontrado C 57,42%; H 5,55%

$C_{23}H_{23}O_7Na \cdot 2,5 H_2O$  requiere C 57,6%; H 5,88%

5

EJEMPLO 24

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(2,6-dimetilfenoxi)propano.

Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2 g), éter 2,6-dimetilfenilglicidílico (17,8 g) y solución de hidróxido de trimetilbencilamonio (10 gotas de una solución al 40%) en 2-etoxietanol (75 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. Se separó luego el disolvente a presión reducida y se dejó en reposo el residuo durante 2 días. El material cristalino aceitoso se secó luego por succión por medio de una trompa de vacío y se lavó con el volumen mínimo de éter para dar 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(2,6-dimetil-fenoxi)propano (12,7 g) en forma de un sólido de color amarillo verdoso pálido, p.f. 88-90°. Una porción se recrystalizó en etanol acuoso para dar prismas de color amarillo verdoso pálido, p.f. 88-90°C.

Análisis: Encontrado C 68,83%; H 6,62%

$C_{19}H_{22}O_5$  requiere C 69,07%; H 6,71%

25

EJEMPLO 25

410559



1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,6-dimetilfenoxi)propano.

5 Una solución de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-  
-hidroxi-3-(2,6-dimetilfenoxi)propano (12,7 g) en oxalato  
de dietilo (15 ml) se añadió a una suspensión de etóxido  
de sodio, preparado a partir de sodio (3,0 g) y etanol  
(30 ml), en éter (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo  
durante 1,5 horas, y la solución resultante de color rojo  
cereza se vertió sobre hielo (100 g), y se acidificó con  
10 una solución de ácido acético (12 ml) en agua (80 ml). La  
capa de éter se separó, y la capa acuosa se extrajo con  
éter (3 x 25 ml), añadiéndose los extractos a la capa or-  
gánica. Se separó luego el disolvente y se disolvió el re-  
siduo en etanol absoluto (100 ml) al que se añadió ácido  
15 clorhídrico (5 gotas). La solución de color amarillo se  
calentó a reflujo durante 0,5 horas, y se separó el di-  
solvente para dar 1-(2-carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-  
-3-(2,6-dimetil)fenoxipropano en forma de un aceite visco-  
so de color amarillo (15,9 g).

20

EJEMPLO 26

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,6-dimetilfenoxi)propano, sal sódica.

25

Una solución de hidróxido sódico (1,6 g) en eta

410559



5 nol (100 ml) se añadió a una solución de 1-(2-carbetoxicro  
mon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,6-dimetilfenoxi)propano (15,9  
g) en etanol (100 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla  
se calentó luego a reflujo en un baño de agua durante 30  
minutos, se dejó enfriar, y el precipitado de color blanco  
se separó por filtración, se lavó con etanol, y se secó.  
El residuo se disolvió en agua, se trató con carbón vege-  
tal, se filtró, y se liofilizó la solución para dar la sal  
sódica (12,0 g) en forma de un sólido blanquecino, p.f.  
10 228-230°.

Análisis: Encontrado C 57,35%; H 5,24%

$C_{21}H_{19}O_7Na \cdot 2H_2O$  requiere C 57,1%; H 5,24%

#### EJEMPLO 27

15

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-m-cresiloxipro-  
pano.

Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2  
g), éter m-cresilglicídico (16,4 g) e hidróxido de ben-  
ciltrimetilamonio (10 gotas de una solución al 40%) en  
20 2-etoxietanol (75 ml) se calentó a reflujo durante 48 ho-  
ras. Se separó luego el disolvente a presión reducida para  
dar 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-m-cresiloxi-  
propano (31,5 g) en forma de un aceite viscoso de color  
25 ámbar.

410559



EJEMPLO 28

1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-m-cresiloxipro-  
pano.

5                   Una solución de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-  
-hidroxi-3-m-cresiloxipropano (25,3 g) en oxalato de dieti  
lo (30 ml) se añadió a una suspensión de etóxido de sodio,  
preparado a partir de sodio (6,0 g) y etanol (60 ml), en  
éter seco (400 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante  
10 1,5 horas; el residuo de color pardo se vertió sobre hielo  
(200 g) y se acidificó con una solución de ácido acético  
(24 ml) en agua (160 ml). La capa de éter se separó des-  
pués de añadir más agua (200 ml) y la capa acuosa se extra-  
15 jo con éter (3 x 50 ml), añadiendo los extractos a la capa  
orgánica. Se separó luego el disolvente y se disolvió el  
residuo en etanol absoluto (200 ml) al que se añadió ácido  
clorhídrico (10 gotas). Se calentó la solución a reflujo  
durante 30 minutos y se separó el disolvente para dar un  
aceite viscoso de color pardo, que solidificó al dejarlo  
20 en reposo. Los cristales aceitosos se separaron por fil-  
tración y, después de recristalización en etanol acuoso,  
dieron 1-(2-carbetoxi-cromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-m-cresi  
loxipropano (8,2 g) en forma de un sólido de color blanco,  
p.f. 72-74°.

25

410559



Análisis: Encontrado C 62,55%; H 5,80%  
C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> · 1,5 H<sub>2</sub>O requiere C 62,2%; H 5,92%

EJEMPLO 29

5

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-m-cresiloxipropano, sal sódica.

10

Una solución de hidróxido sódico (0,8 g) en etanol (50 ml, 96%) se añadió a una solución de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-m-cresiloxipropano (7,96 g) en etanol (50 ml, 96%) a la temperatura ambiente. La mezcla se calentó luego a reflujo en un baño de agua durante 1 hora, se dejó enfriar, y se separó el etanol por evaporación para dar un sólido de color amarillo. Se disolvió éste en agua caliente, se trató con carbón vegetal, se filtró, y se liofilizó para dar la sal sódica (7,5 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 225°.

15

EJEMPLO 30

20

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-etilfenoxipropano.

25

Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2 g), éter p-etilfenil-glicidílico (17,8 g) e hidróxido de benciltrimetilamonio (5 gotas de una solución al 40%) se

410559



calentó a reflujo durante 3 días. Se separó el disolvente a presión reducida, proporcionando 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-etilfenoxipropano, 33,0 g, en forma de un aceite de color rojo cereza.

5

EJEMPLO 31

1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-etilfenoxipropano.

10 Una solución de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-etilfenoxipropano (25,6 g en oxalato de dietilo (30 ml) se añadió a una suspensión de etóxido de sodio, preparado a partir de sodio (6,0 g) y etanol (60 ml), en éter seco (400 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante

15 1,5 horas y el residuo pardo-verdoso se vertió sobre hielo (200 g) y se acidificó con una solución de ácido acético (24 ml) en agua (160 ml). Se separó la capa de éter después de la adición de una nueva cantidad de agua (200 ml), y se extrajo la capa acuosa con éter (3 x 50 ml), añadiendo los

20 extractos a la capa orgánica. Se separó luego el disolvente y se disolvió el residuo en etanol absoluto (200 ml) al que se añadió ácido clorhídrico (10 gotas). Se calentó la solución a reflujo durante 1 hora y se separó luego el disolvente para dar un aceite pardusco del que se separaron

25 cristales al dejarlo en reposo durante la noche. Se sepa-

4.2.73

410559



raron éstos por filtración, y se lavaron con el volumen mínimo de éter para proporcionar 1-(2-carbetoxi-cromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-etilfenoxipropano (15,7 g) en forma de un sólido de color blanco, p.f. 80-85°.

5 Una porción se recrystalizó en etanol acuoso para dar escamas blancas, p.f. 84-86°.

Análisis: Encontrado C 64,58%; H 6,19%

$C_{23}H_{24}O_7 \cdot H_2O$  requiere C 64,17%; H 6,09%

10

#### EJEMPLO 32

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-etilfenoxipropano, sal sódica.

15 Una solución de hidróxido sódico (1,2 g) en etanol (75 ml, 96%) se añadió a una solución de 1-(2-carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-etilfenoxipropano (12,4 g) en etanol (100 ml, 96%) a la temperatura ambiente. La mezcla se calentó luego a reflujo en un baño de agua durante 30 minutos, se dejó enfriar, y el sólido se separó por filtración, se lavó con etanol, y se secó. Se recrystalizó 20 después en agua, y finalmente se redisolvió en agua, se filtró y se liofilizó para dar la sal sódica (5,9 g) en forma de un sólido de color blanco plateado, p.f. 235°.

Análisis: Encontrado C 62,07%; H 4,94%

25

$C_{21}H_{19}O_7Na$  requiere C 62,07%; H 4,71%

410559



EJEMPLO 33

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-cianofenoxi-  
propano.

5 Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2 g), éter p-cianofenil-glicidílico (17,5 g) e hidróxido de benciltrimetilamonio (10 gotas de una solución al 40%) se calentó a reflujo durante 2 días. El disolvente se separó luego por evaporación a presión reducida para dar 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-cianofenoxipropano, 10 28,4 g, en forma de un sólido de color beige. Una porción se recristalizó en etanol, proporcionando prismas de color crema, p.f. 157-158°.

Análisis: Encontrado C 65,95%; H 5,11%; N 4,23%

15  $C_{18}H_{17}NO_5$  requiere C 66,05%; H 5,24%; N 4,28%

EJEMPLO 34

1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-cianofenoxi-  
propano.

20 Una suspensión de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-cianofenoxipropano (13,1 g) en oxalato de dietilo (15 ml) se añadió a una suspensión de etóxido de sodio, preparado a partir de sodio (3,0 g) y etanol (30 25 ml) en benceno seco (200 ml). La mezcla resultante se ca-

410559



lentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió, se vertió sobre hielo (100 g), y se acidificó con una solución de ácido acético (12 ml) en agua (80 ml). Se separó la capa de benceno, y se extrajo con éter la capa acuosa (3 x 25 ml).  
5 Se reunieron los extractos con la capa orgánica, se separó el disolvente, y se disolvió el residuo en etanol absoluto (100 ml) al que se añadió ácido clorhídrico (5 gotas). Se calentó a reflujo durante 1 hora la solución de color amarillo, y se separó el disolvente para dar un sólido amarillo.  
10 La recristalización en etanol dió 1-(2-carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-cianofenoxipropano (5,4 g), en forma de un sólido de color beige, p. f. 137-139°C.

#### EJEMPLO 35

15

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-cianofenoxipropano. sal sódica.

Una solución de hidróxido sódico (0,4 g) en etanol (50 ml) se añadió a una solución de 1-(2-carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-cianofenoxipropano (4,1 g) en etanol (100 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo en un baño de agua durante una hora, se dejó enfriar, y el precipitado se separó por filtración, se lavó con etanol, y se secó. Se disolvió después en agua, se trató la  
25 solución con carbón vegetal, se filtró, y se liofilizó para

410559



dar la sal sódica (2,1 g) en forma de un sólido de color beige pálido, p. f. 180-185°C.

Análisis: Encontrado C 49,82%; H 4,59%; N 2,60%

$C_{20}H_{14}NO_7Na \cdot 4H_2O$  requiere C 50,6%; H 4,67%; N 2,95%

5

## EJEMPLO 36

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-nitrofenoxipropano.

10 Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2 g), éter p-nitrofenil-glicídílico (19,5 g) e hidróxido de benciltrimetilamonio (10 gotas de una solución al 40%) en 2-etoxietanol (75 ml) y se calentó a reflujo durante 3 días. Se separó el disolvente a presión reducida, y el sólido de color beige resultante se trituró con éter, se separó por 15 filtración y se secó para dar 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-nitrofenoxipropano (23,0 g). Una porción se recristalizó en etanol para dar prismas de color beige, p.f. 143-145°.

20 Análisis: Encontrado C 59,03%; H 4,88%; N 4,00%

$C_{17}H_{17}NO_7$  requiere C 58,79%; H 4,93%; N 4,03%

## EJEMPLO 37

25 1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-nitrofenoxipro-

410559



pano.

Una solución de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-  
-hidroxi-3-p-nitrofenoxipropano (20,82 g) en oxalato de  
dietilo (22,5 ml) se añadió a una suspensión de etóxido de  
5 sodio, preparado a partir de sodio (4,5 g) y etanol (45  
ml), en éter seco (300 ml). La suspensión amarilla resul-  
tante se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se vertió  
luego sobre hielo (150 g) y se acidificó con una solución  
de ácido acético (24 ml) en agua (160 ml). La mezcla de  
10 dos fases se separó, después de filtrar para separar el  
material de partida (6,0 g) y lavar con un poco de éter.  
La capa acuosa se extrajo con éter (4 x 50 ml), y los extrac-  
tos se añadieron a la capa orgánica. Se separó luego el di-  
solvente y se disolvió el residuo en etanol absoluto (100  
15 ml) al que se añadió ácido clorhídrico (5 gotas). Se ca-  
lentó la solución a reflujo durante 1 hora, y se separó  
luego el disolvente para dar un sólido aceitoso de color  
amarillo-pardusco. Se trituró éste con éter para dar  
20 1-(2-carbetoxi-cromon-5-iloxi-3-p-nitrofenoxipropano (12,0  
g) en forma de un sólido amarillo.

Una porción se recristalizó en etanol para dar  
prismas amarillos, p.f. 154-156°.

Análisis: Encontrado C 58,56%; H 4,43%; N 3,23%

$C_{21}H_{19}NO_9$  requiere C 58,74%; H 4,46%; N 3,26%

25

4.2.73

410559



EJEMPLO 38

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-nitrofenoxipro-  
pano, sal sódica.

5 Una solución de hidróxido sódico (0,8 g) en eta-  
nol (50 ml) se añadió a una suspensión de 1-(2-carbetoxicro-  
mon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-nitrofenoxipropano (8,58 g) en  
etanol (100 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla se ca-  
lentó a reflujo durante 2 horas y el alcohol se separó lue-  
10 go a presión reducida. El producto se disolvió en agua ca-  
liente, se trató con carbón vegetal, se filtró y se dejó  
cristalizar. El sólido blanco se separó por filtración,  
se lavó con un poco de agua, se redisolvió en agua calien-  
te, se filtró y se liofilizó para dar la sal sódica (4,0  
15 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 224-226°.

Análisis: Encontrado C 49,93%; H 3,64%; N 3,06%

$C_{19}H_{14}NO_9Na \cdot 2H_2O$  requiere C 49,70%; H 3,95%; N 3,05%

EJEMPLO 39

20

1-(4-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano.

Una solución de resacetofenona (15,2 g), éter fe-  
nilglicidílico (15,0 g) e hidróxido de benciltrimetilamonio  
(5 gotas de una solución al 40%) en 2-etoxietanol (75 ml)  
25 se calentó a reflujo durante 2 días. La separación del di-

4.2.73

410559



5       solvente a presión reducida produjo un aceite viscoso de color oscuro que se dejó en reposo durante 48 horas, para cuyo momento había cristalizado en una masa sólida. Esta se trituró con una mezcla de éter y gasolina ligera (p.eb. 40-60°), se filtró, se lavó con un poco más de mezcla éter-gasolina y se secó. La cristalización en metanol dió 1-(4-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano en forma de un sólido de color blanco grisáceo, 9,0 g, p.f. 63-65°.

10       Análisis: Encontrado                   C 67,2%; H 6,0%  
  C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> requiere       C 67,5%; H 6,0%

EJEMPLO 40

15       1-(2-Carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano.

20       Una solución de 1-(4-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano (6,04 g) en oxalato de dietilo (15 ml) se añadió a una suspensión de etóxido de sodio, preparado a partir de sodio (3,0 g) y etanol (30 ml), en benceno (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, después de lo cual se enfrió y se filtró. La sal sódica residual, de color amarillo, se lavó con éter, se secó y se disolvió en una mezcla de ácido acético glacial (80 ml) y ácido clorhídrico concentrado (30 ml). Se calentó la solución a reflujo durante 1 hora, se enfrió, y se

410559



5 vertió con agitación en agua fría (500 ml). El sólido precipitado (6,0 g) se separó por filtración y se cristalizó en metanol para dar 1-(2-carboxicromon-7-iloxi-3-fenoxi-propano (4,3 g) en forma de un sólido blanquecino, p.f. 222-223,5°.

Análisis: Encontrado C 63,3%; H 4,5%

$C_{19}H_{16}O_7$  requiere C 64,1%; H 4,5%

EJEMPLO 41

10

1-(2-Carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxi-3-fenoxipropano, sal sódica.

15 Se añadió solución de carbonato sódico (0,1 N; 100 ml) a 1-(2-carboxi-cromon-7-iloxi)-2-hidroxi-3-fenoxi propano (3,56 g) y la mezcla se calentó en el baño de agua hasta que se hubo disuelto todo el sólido. La solución se trató con carbón vegetal, se filtró y se liofilizó para dar la sal sódica (4,1 g) en forma de un sólido de color blanco, p.f. 235-240°.

20 Análisis: Encontrado C 57,29%; H 4,34%

$C_{19}H_{15}O_7Na.H_2O$  requiere C 57,58%; H 4,33%

EJEMPLO 42

25 1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-carbetoxifeno-

410559



xipropano.

Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2 g), éter 4-carbetoxifenilglicidílico (22,2 g) e hidróxido de benciltrimetilamonio (10 gotas de una solución al 40%):  
5 en 2-etoxietanol (75 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas. El disolvente se separó luego a presión reducida, y el sólido residual se trituró con éter para dar un polvo amarillo (23,0 g). La recristalización en etanol acuoso produjo 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-carbetoxifenoxipropano en forma de agujas de color amarillo  
10 pálido, p.f. 104-105,5°C.

Análisis: Encontrado C 64,26%; H 6,04%  
C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> requiere C 64,16%; H 5,92%

15

EJEMPLO 43

1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-carbetoxifenoxipropano.

A una suspensión de etóxido de sodio, preparado  
20 a partir de sodio (3,0 g) y etanol (30 ml) en éter seco (200 ml) se añadió una solución de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-carbetoxifenoxipropano (15,0 g) en oxalato de dietilo (15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y se vertió luego sobre hielo (100 g). Después de  
25 acidificar con una solución de ácido acético (12 ml) en

4.2.73

410559



agua (80 ml), se separó la capa de éter y se extrajo la ca-  
 pa acuosa con éter (3 x 25 ml). Los extractos etéreos reu-  
 nidos se evaporaron a presión reducida para dar un aceite  
 de color anaranjado. Este se disolvió en etanol (96%, 100  
 5 ml) que contenía ácido clorhídrico (5 gotas) y la solución  
 se calentó a reflujo durante 1 hora. Se separó después el  
 etanol a presión reducida para dar un sólido de color bei-  
 ge (18,65 g). La cristalización en etanol dió 1-(2-carbeto-  
 xicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-carbetoxifenoxipropano en  
 10 forma de prismas blancos, p.f. 133,5-135°C.

Análisis: Encontrado C 63,37%; H 5,17%  
 $C_{24}H_{24}O_9$  requiere C 63,15%; H 5,30%

## EJEMPLO 44

15

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-carbetoxifenoxi-  
 propano, sal sódica.

Una solución de hidróxido sódico (1,6 g) en eta-  
 nol (50 ml, 96%) se añadió a una solución de 1-(2-carbeto-  
 20 xicromon-5-iloxi)-hidroxi-3-p-carbetoxifenoxipropano (9,13  
 g) en etanol (100 ml, 96%). La suspensión se calentó a re-  
 flujo durante 2 horas y el etanol se separó después a pre-  
 sión reducida. El residuo se disolvió en agua caliente, se  
 trató con carbón vegetal, y la solución se filtró y se de-  
 25 jó enfriar. Precipitó la sal sódica de 1-(2-carboxicromon-

410559



-5-iloxi)-2-hidroxi-3-p-carbetoxifenoxipropano (1,5 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 215-220°.

Análisis: Encontrado C 58,19%; H 4,00%

$C_{22}H_{19}O_9Na$  requiere C 58,7%; H 4,26%

5

#### EJEMPLO 45

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(2,5-dimetilfenoxi)propano.

10

Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2 g), éter 2,5-dimetilfenilglicidílico (17,8 g) e hidróxido de benciltrimetilamonio (10 gotas de una solución al 40%) en 2-etoxietanol (75 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. Se separó luego el disolvente a presión reducida para dar un aceite viscoso de color oscuro que cristalizó pronto. El sólido pegajoso se trituroó con éter, se filtró, y se lavó con pequeñas porciones de éter para dar 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(2,5-dimetilfenoxi)propano (15,6 g) en forma de un polvo de color crema, p.f. 104-105,5°C.

15

20

Análisis: Encontrado C 68,72%; H 6,51%

$C_{19}H_{22}O_5$  requiere C 69,07%; H 6,71%

#### EJEMPLO 46

25

4.2.73

410559



1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,5-dimetilfenoxi)propano.

5 A una suspensión de etóxido de sodio, preparado a partir de sodio (3,0 g) y etanol (30 ml), en éter seco (200 ml), se añadió una solución de 1-(2-acetil-3-hidroxi fenoxi)-2-hidroxi-3-(2,5-dimetilfenoxi)propano (13,2 g) en oxalato de dietilo (15 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, y luego se vertió sobre hielo (100 g). Después de acidificar con una solución de 10 ácido acético (12 ml) en agua (80 ml), se separó la capa de éter y se extrajo la capa acuosa con éter (3 x 25 ml). Los extractos etéreos reunidos se evaporaron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Este se disolvió en etanol (96%, 100 ml) que contenía ácido clorhídrico (10 gotas) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La 15 separación del etanol a presión reducida dió 1-(2-carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,5-dimetilfenoxi)propano en forma de una goma de color amarillo (15,2 g) que no pudo cristalizarse.

20

EJEMPLO 47

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,5-dimetilfenoxi)propano, sal sódica.

25 Una solución de hidróxido sódico (1,2 g) en eta-

4.2.73

14 Feb 1973



410559

5 nol (96%, 50 ml) se añadió a una solución de 1-(2-carbetoxi-  
 cromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,5-dimetilfenoxi)propano  
 (12,4 g) en etanol (96%, 50 ml). La suspensión resultante  
 se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió, y el pre-  
 cipitado se separó por filtración, se lavó con un poco de  
 etanol, y se secó. Se disolvió luego en agua caliente y la  
 solución se trató con carbón vegetal, se filtró y se lio-  
 filizó para dar la sal sódica de 1-(2-carboxicromon-5-ilo-  
 xi)-2-hidroxi-3-(2,5-dimetilfenoxi)propano (8,5 g) en for-  
 ma de un sólido de color blanco, p.f. 228-230°C.

10

Análisis: Encontrado C 60,42%; H 5,0%  
 $C_{19}H_{19}O_7Na \cdot \frac{1}{2} H_2O$  requiere C 60,71%; H 4,85%

## EJEMPLO 48

15

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(2-n-propilfeno-  
 xi)propano.

Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (15,2  
 g), éter 2-n-propilfenilglicídico (19,2 g) e hidróxido  
 de benciltrimetilamonio (10 gotas de una solución al 40%)  
 20 en 2-atoxietanol (75 ml) se calentó a reflujo durante 48  
 horas. Se separó luego el disolvente a presión reducida  
 para dar un aceite de color oscuro que cristalizó pronto.  
 El residuo pegajoso se trituroó con éter, se filtró, y se  
 25 lavó sucesivamente con pequeñas porciones de éter para dar



410559

1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(2-n-propilfenoxi)propano (17,8 g) en forma de un polvo de color amarillo verdoso claro, p.f. 85-86,5°C.

Análisis: Encontrado C 69,41%; H 6,82%

5 C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> requiere C 69,75%; H 7,02%

EJEMPLO 49

1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2-n-propilfenoxi)propano.

10 A una suspensión de etóxido de sodio, preparado a partir de sodio (3,0 g) y etanol (30 ml) en éter seco (200 ml), se añadió una solución de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(2-n-propilfenoxi)propano (13,8 g) en oxalato de dietilo (15 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, y luego se enfrió y se vertió sobre hielo (100 g). Después de acidificar con una solución de ácido acético (12 ml) en agua (80 ml), se separó la capa de éter y se extrajo la capa acuosa con éter (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se evaporaron a presión reducida, y se disolvieron seguidamente en una mezcla de etanol (100 ml) y ácido clorhídrico (10 gotas). Se calentó esta solución a reflujo durante 1 hora. Después de la separación del disolvente a presión reducida, se obtuvo como residuo 1-(2-carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2-n-propilfenoxi)propano (19,0 g), en forma de un aceite

4.2.73

14 FEB 1971

410559

viscoso de color amarillo que no pudo solidificarse.

EJEMPLO 50

5 1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2-n-propilfenoxi)propano, sal sódica.

Una solución de hidróxido sódico (1,2 g) en etanol (96%, 50 ml) se añadió a una solución de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2-n-propilfenoxi)propano (12,8 g) en etanol (96%, 50 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió, se separó el sólido por filtración, se lavó con etanol, y se secó. Se disolvió luego en agua caliente, y la solución se trató con carbón vegetal, se filtró y se liofilizó para dar la sal sódica de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2-n-propilfenoxi)propano (8,3 g), en forma de un sólido de color blanco, p.f. 226-228°C.

15 Análisis: Encontrado C 60,18%; H 5,18%  
C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub>Na. H<sub>2</sub>O requiere C 60,26%; H 5,29%

EJEMPLO 51

25 1-(4-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-p-cianofenoxi-propano.

Una solución de 2,4-dihidroxiacetofenona (15,2 g),

410559



éter p-cianofenilglicídico (17,5 g) e hidróxido de bencil  
trimetilamonio (10 gotas de una solución al 40%) en 2-eto  
xietanol (75 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas. Se  
separó luego el disolvente a presión reducida para dar un  
5 sólido de color beige. Se trituroó éste con un poco de éter  
y se filtró para dar un polvo de color beige pálido (28,6  
g). La recristalización en etanol produjo 1-(4-acetil-3-hi  
droxifenoxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)propano en forma  
de agujas de color blanco, p.f. 161,5-163°C.

10 Análisis: Encontrado C 66,22%; H 5,16%; N 4,14%  
C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> requiere C 66,05%; H 5,24%; N 4,28%

#### EJEMPLO 52

15 1-(2-Carbetoxicromon-7-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)  
propano.

A una suspensión de etóxido de sodio, preparado  
a partir de sodio (6,0 g) y etanol (60 ml) en éter seco  
(400 ml) se añadió una solución de 1-(4-acetil-3-hidroxi  
20 fenoxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)propano (26,2 g) y  
oxalato de dietilo (30 ml) en sulfóxido de dimetilo (100  
ml). Después de calentar a reflujo durante 2 horas, la  
suspensión se vertió sobre hielo (200 g), se acidificó  
con una solución de ácido acético (24 ml) en agua (160 ml),  
25 y se separó la capa de éter. Se extrajo la capa acuosa con

410559



éter (3 x 50 ml) y los extractos etéreos reunidos se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (200 ml) que contenía ácido clorhídrico concentrado (20 gotas) y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora. La separación del etanol a presión reducida dió un sólido (24,6 g). Por cristalización en etanol se obtuvo 1-(2-carbetoxicromon-7-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)propano en forma de cristales blancos, p.f. 170-172°C.

5

Análisis: Encontrado C 64,75%; H 4,80%; N 3,46%

10  $C_{22}H_{19}NO_7$  requiere C 64,54%; H 4,68%; N 3,42%

#### EJEMPLO 53

15 1-(2-Carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)propano, sal sódica.

Una solución de hidróxido sódico (1,6 g) en etanol (96%, 50 ml) se añadió a una solución de 1-(2-carbetoxicromon-7-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)propano (16,1 g) en etanol (96%, 100 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió, se filtró, y el precipitado de color beige se lavó con un poco de etanol y se secó. Se disolvió luego en agua caliente, y la solución se trató con carbón vegetal, se filtró y se liofilizó para dar la sal sódica de 1-(2-carboxicromon-7-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)propano (10,7 g) en forma de un polvo de

20

25



410559

color beige, p.f. 210-215°C.

Análisis: Encontrado C 56,88%; H 3,53%; N 3,15%

$C_{20}H_{14}NO_7Na \cdot H_2O$  requiere C 57,02%; H 3,83%; N 3,33%

5

EJEMPLO 54

1-(3-Acetil-4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(4-cianofenoxi)propano.

Una solución de 2,5-dihidroxiacetofenona (30,4 g),  
 10 éter p-cianofenilglicidílico (35,0 g) e hidróxido de bencil  
 trimetilamonio (10 gotas de una solución al 40%) en 2-eto  
 xietanol (150 ml) se calentó a reflujo durante 72 horas.  
 Se separó luego el disolvente a presión reducida para dar  
 un aceite viscoso de color oscuro que solidificó rápidamen  
 15 te. Este sólido se extrajo con éter en un elemento filtran  
 te de Soxhlet y el éter se separó luego para dar un resi  
 duo sólido de color amarillo. Este se trituró con un poco  
 de etanol, se separó por filtración, se lavó con un poco  
 más de etanol y se secó. Se obtuvo cierta cantidad adicio  
 20 nal de material moliendo el residuo que quedó en el ele  
 mento filtrante de Soxhlet y extrayéndolo con éter a ebulli  
 ción. La recristalización en etanol acuoso dió 1-(3-acetil-  
 -4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)propano en for  
 ma de agujas de color amarillo limón, p.f. 118-120°C.

25

14 F 

410559

Análisis: Encontrado C 66,01%; H 5,20%; N 4,19%  
 $C_{18}H_{17}NO_5$  requiere C 66,05%; H 5,24%; N 4,28%

EJEMPLO 55

5 1-(2-Carbetoxicromon-6-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)-  
propano.

A una suspensión de etóxido de sodio, preparado a partir de sodio (6,0 g) y etanol (60 ml) en éter seco (400 ml) y sulfóxido de dimetilo (50 ml), se añadió una  
10 suspensión de 1-(3-acetil-4-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)propano (26,2 g) en oxalato de dietilo (30 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y se vertió sobre hielo (200 g). Después de acidificar con una solución de ácido acético (24 ml)  
15 en agua (160 ml), se separó la capa de éter, y se extrajo la capa acuosa con éter (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. Este se disolvió en etanol (200 ml) que contenía ácido clorhídrico (20 gotas) y la  
20 solución se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar, se separó por filtración el sólido de color beige (20,0 g). La recristalización en dioxano acuoso dió 1-(2-carbetoxicromon-6-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)propano (17,3 g) en forma de cristales amarillos pálidos,  
25 p.f. 150-152°C. Una porción se cristalizó de nuevo

410559

14



en etanol para dar cristales de color crema, p.f. 151-152,5°C.

Análisis: Encontrado C 64,34%; H 4,52%; N 3,31%

$C_{22}H_{19}NO_7$  requiere C 64,54%; H 4,68%; N 3,42%

5

## EJEMPLO 56

1-(2-Carboxicromon-6-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)propano, sal sódica.

Una solución de hidróxido sódico (1,6 g) en etanol (50 ml) se añadió a una solución de 1-(2-carboxicromon-6-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)propano (16,1 g) en etanol (100 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió, se filtró, y el sólido se lavó con un poco de etanol y se secó. Se disolvió luego en agua, y la solución se trató con carbón vegetal, se filtró y se liofilizó para dar la sal sódica de 1-(2-carboxicromon-6-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-cianofenoxi)propano (16,5 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido, p.f. 285-290°C.

20 Análisis: Encontrado C 57,15%; H 3,60%; N 3,23%

$C_{20}H_{14}NO_7Na.H_2O$  requiere C 57,02%; H 3,83%; N 3,33%

## EJEMPLO 57

25 1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(m-trifluorometil-



14

410559

fenoxi)propano.

Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (30,4 g),  
 éter m-trifluorometilfenilglicídilico (43,6 g) e hidróxido  
 de benciltrimetilamonio (20 gotas de una solución al 40%)  
 5 en 2-etoxietanol (150 ml) se calentó a reflujo durante 48  
 horas. El disolvente se separó luego por evaporación a pre-  
 sión reducida para dar un residuo de color amarillo. Este  
 se trituroó con éter, se separó por filtración y se lavó  
 con éter para dar un sólido de color amarillo (52,0 g). La  
 10 cristalización en etanol dió 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-  
 -2-hidroxi-3-(m-trifluorometilfenoxi)porpano en forma de  
 agujas de color crema, p.f. 110-112°C.

Análisis: Encontrado C 58,55%; H 4,82%; F 15,18%

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub> requiere C 58,3%; H 4,63%; F 15,4%

15

EJEMPLO 58

1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(m-trifluorome-  
tilfenoxi)propano.

Una suspensión de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-  
 -2-hidroxi-3-(m-trifluorometilfenoxi)propano (29,6 g) en  
 oxalato de dietilo (30 ml) se añadió a una suspensión de  
 etóxido de sodio, preparado a partir de sodio (6,0 g) y  
 etanol (60 ml) en éter seco (400 ml). La solución resul-  
 , 25 tante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió, y

4.2.73

410559



se vertió sobre hielo (200 g). Después de acidificar con una solución de ácido acético (24 ml) en agua (160 ml), se separó la capa de éter y se extrajo la capa acuosa con éter (3 x 50 ml). Los extractos reunidos se evaporaron a presión reducida, y el residuo se disolvió en etanol (96%, 100 ml) al que se añadió ácido clorhídrico (20 gotas). Esta solución se calentó a reflujo durante 1 hora, y el etanol se separó luego a presión reducida para dar un sólido de color beige, que se cristalizó en etanol acuoso para producir 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(m-trifluorometilfenoxi)propano (19,5 g) en forma de agujas blancas, p.f. 70-75°C.

Análisis: Encontrado C 55,62%; H 4,08%; F 11,76%

$C_{22}H_{19}F_3O_7 \cdot H_2O$  requiere C 56,2%; H 4,51%; F 12,1%

EJEMPLO 59

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(m-trifluorometilfenoxi)propano, sal sódica.

Una solución de hidróxido sódico (1,6 g) en etanol (96%; 50 ml) se añadió lentamente, con agitación, a una solución caliente de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(m-trifluorometilfenoxi)propano (18,1 g) en etanol (96%, 100 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió, y el sólido precipitado se se-

410559



5 paró por filtración, se lavó con etanol y se secó. Se cristalizó luego en agua para dar la sal sódica de 1-(2-carboxi cromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(m-trifluorometilfenoxi)propano (14,25 g) en forma de escamas de color blanco brillante, p.f. 235-237°C.

Análisis: Encontrado C 49,90%; H 3,66%; F 12,41%

$C_{20}H_{14}F_3O_3Na \cdot 2H_2O$  requiere C 49,80%; H 3,76%; F 11,82%

EJEMPLO 60

10

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(2,4-diclorofenoxi)propano.

Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (30,4 g), éter 2,4-diclorofenilglicidílico (43,8 g), e hidróxido de

15

benciltrimetilamonio (20 gotas de solución al 40%) en 2-etoxietanol (150 ml) se calentó a reflujo durante 50 horas. Se separó luego el disolvente a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Se trituroó éste con éter para dar un sólido que se filtró, se lavó con éter, se secó, y

20

se cristalizó en etanol para dar 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(2,4-diclorofenoxi)propano (36,1 g) en forma de agujas de color amarillo, p.f. 130-132°C.

Análisis: Encontrado C 54,84%; H 4,32%; Cl 19,04%

$C_{17}H_{16}Cl_2O_5$  requiere C 55,1%; H 4,35%; Cl 19,11%

25

4.2.73



410559

EJEMPLO 61

1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,4-diclorofeno-  
xi)propano.

5 Una suspensión de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-  
-2-hidroxi-3-(2,4-diclorofenoxi)propano (29,6 g) en oxala  
to de dietilo (30 ml) se añadió a una suspensión de etóxi  
do de sodio, preparado a partir de sodio (6,0 g) y etanol  
(60 ml) en éter seco (400 ml). La mezcla resultante se ca-  
10 lentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió, y se vertió  
luego sobre hielo (200 g). Después de acidificar con una  
solución de ácido acético (24 ml) en agua (160 ml), se se  
paró la capa etérea. Se extrajo la capa acuosa con éter  
(3 x 50 ml) y se evaporaron los extractos reunidos para  
15 dar un aceite de color rojo. Se disolvió éste en etanol  
(96%, 100 ml) que contenía ácido clorhídrico (10 gotas)  
y se calentó la solución a reflujo durante 1 hora. Se se-  
paró luego el disolvente a presión reducida para dar un  
aceite de color rojo que solidificó por trituración con  
20 éter. Se cristalizó el sólido en etanol para dar 1-(2-  
-carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,4-diclorofenoxi)  
propano (30,5 g) en forma de cristales de color crema,  
p.f. 98-100°C.

Análisis: Encontrado C 55,18%; H 4,23%; Cl 15,24%

25  $C_{21}H_{18}Cl_2O_7$  requiere C 55,6%; H 4,01%; Cl 15,64%

14  
410559



EJEMPLO 62

1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,4-diclorofe-  
noxi)propano, sal sódica.

5 Una solución de hidróxido sódico (1,6 g) en eta-  
nol (50 ml) se añadió, con agitación, a una solución calien-  
te de 1-(2-carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(2,4-diclo-  
rofenoxi)propano (18,12 g) en etanol (96%, 100 ml). La sus-  
pensión resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, se  
10 enfrió luego y el precipitado se separó por filtración, se  
lavó con etanol, y se secó. Se disolvió después en agua ca-  
liente, se trató la solución con carbón vegetal, se filtró  
y se dejó enfriar. El precipitado se separó por filtración  
y se secó, dando la sal sódica de 1-(2-carboxicromon-5-ilo-  
15 xi)-2-hidroxi-2-(2,4-diclorofenoxi)propano (11,9 g) en for-  
ma de un sólido de color gris-blanco, p.f. 231-233°C.

Análisis: Encontrado C 47,47%; H 3,37%; Cl 14,23%

$C_{19}H_{13}Cl_2O_2Na \cdot 2H_2O$  requiere C 47,22%; H 3,55%; Cl 14,67%

20

EJEMPLO 63

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(p-fluorofenoxi)pro-  
pano.

25 Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (30,4 g),  
éter p-fluorofenilglicídilico (33,6 g), e hidróxido de ben-

4.2.73

410559



5 ciltrimetilamonio (1 ml de una solución al 40%) en 2-eto  
xietanol (150 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas.  
Después de separar el disolvente a presión reducida, el  
aceite viscoso residual se trituró con éter, se separó  
por filtración, y se lavó con éter para dar un polvo de  
color amarillo. La cristalización en etanol acuoso dió  
1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(p-fluorofeno-  
xi)propano (39,2 g) en forma de agujas de color crema,  
p.f. 111-113°C.

10 Análisis: Encontrado C 63,68%; H 5,48%; F 5,89%  
C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>5</sub> requiere C 63,74%; H 5,35%; F 5,93%

## EJEMPLO 64

15 1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-fluorofeno-  
xi)propano.

Una suspensión de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-  
-2-hidroxi-3-(p-fluorofenoxi)propano (25,6 g) en oxalato  
de dietilo (30 ml) se añadió a una suspensión de etóxido  
20 de sodio, preparada a partir de sodio (6,0 g) y etanol  
(60 ml) en éter seco (400 ml). La mezcla se calentó luego  
a reflujo durante 2 horas, se enfrió, y se vertió sobre  
hielo (200 g). Después de acidificar con una solución de  
ácido acético (24 ml) en agua (160 ml), se separó la capa  
25 etérea, y se extrajo la capa acuosa con éter (3 x 50 ml).

410559



Los extractos orgánicos se reunieron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo. Se disolvió éste en etanol (100 ml) que contenía ácido clorhídrico (10 gotas) y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora.  
5 Después de la separación del disolvente a presión reducida, se cristalizó el residuo amarillo en etanol para dar 1-(2-carbetoxi-fenoxi)-2-hidroxi-3-(p-fluorofenoxi)propano (22,0 g) en forma de cristales de color crema, p.f. 112-114°C.

10 Análisis: Encontrado C 62,61%; H 4,89%; F 4,80%  
 $C_{21}H_{19}FO_7$  requiere C 62,68%; H 4,76%; F 4,72%

EJEMPLO 65

15 1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-fluorofenoxi)propano, sal sódica.

Una solución de hidróxido sódico (1,6 g) en etanol (96%, 50 ml) se añadió lentamente, con agitación, a una solución caliente de 1-(2-carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-fluorofenoxi)propano (16,08 g) en etanol (96%, 100 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió después, y el precipitado se separó por filtración, se lavó con un poco de etanol, y se secó. El sólido de color crema se disolvió luego en agua caliente.  
20 Al enfriar, cristalizó la sal sódica de 1-(2-carboxicro-

410559

14 FEB 1972



mon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(p-fluorofenoxi)propano (15,0 g)  
en forma de un sólido de color blanco, p.f. 228-230°C.

Análisis: Encontrado C 56,20%; H 3,76%; F 4,72%

$C_{19}H_{14}FO_7Na \cdot \frac{1}{2} H_2O$  requiere C 56,30%; H 3,73%; F 4,69%

5

#### EJEMPLO 66

1-(2-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-3-(4-ciano-3-metoxi-  
fenoxi)propano.

10

Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (7,6 g),  
éter 4-ciano-3-metoxifenilglicidílico (10,25 g) e hidróxido  
de benciltrimetilamonio (5 gotas de una solución al 40%) en  
2-etoxietanol (37,5 ml) se calentó a reflujo durante 48 ho-  
ras. Después de la separación del disolvente a presión re-  
ducida, se obtuvo como residuo un sólido de color beige. Se  
trituró éste con éter, se filtró, y se lavó con una mezcla  
de etanol y éter para dar 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-2-  
-hidroxi-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)propano (12,15 g) en for-  
ma de un sólido de color amarillo verdoso claro, p.f. 155-  
157°.

15

20

#### EJEMPLO 67

1-(2-Carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(4-ciano-3-meto-  
xifenoxi)propano.

25

4.2.73

410559



Una suspensión de 1-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)-  
-2-hidroxi-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)propano (11,9 g) en  
oxalato de dietilo (12,4 ml) se añadió a una suspensión de  
etóxido de sodio, preparado a partir de sodio (2,3 g) y  
5 etanol (25 ml), en éter seco (200 ml). Se añadió luego sul-  
fóxido de dimetilo (100 ml) para disolver el sólido, y la  
solución se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió  
luego y se vertió sobre hielo (100 g). Después de acidifi-  
car con una solución de ácido acético (12 ml) en agua (80  
10 ml), se separó la capa de éter y se extrajo la capa acuosa  
con éter (4 x 150 ml). Se separó luego el disolvente de las  
capas orgánicas reunidas a presión reducida, y se disolvió  
el residuo en etanol (100 ml), al que se añadió ácido clor-  
hídrico (1 ml). Se calentó la solución a reflujo durante 1  
15 hora, se enfrió luego, y se separó el disolvente para dar  
una goma de color amarillo. La trituración con una mezcla  
éter-etanol dió un sólido amarillo (10,2 g). Este se recris-  
talizó dos veces en etanol para dar 1-(2-carbetoxicromon-5-  
-iloxi)-2-hidroxi-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)propano (4,3 g)  
20 en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 143-145°.

EJEMPLO 68

25 1-(2-Carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(4-ciano-3-metoxi-  
fenoxi)propano, sal sódica.

410559



Una solución de hidróxido sódico (0,4 g) en etanol (25 ml) se añadió lentamente a una suspensión caliente de 1-(2-carbetoxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)propano (4,3 g) en etanol (50 ml). La mezcla se calentó luego a reflujo durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró en caliente, se lavó con un poco de etanol caliente, y se secó. El residuo se disolvió en agua, y la solución se trató con carbón vegetal, se filtró, y se liofilizó. Un nuevo lavado del producto con etanol caliente dió la sal sódica de 1-(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxi-3-(4-ciano-3-metoxifenoxi)propano (3,0 g) en forma de un sólido de color blanco, p.f. 259-261°.

#### EJEMPLO 69

15

#### Actividad antialérgica de compuestos representativos

Se evaluaron compuestos representativos de los ejemplos anteriores en relación con la actividad antialérgica en la rata por medio del ensayo de anafilaxis cutánea pasiva (de aquí en adelante PCA), utilizando albúmina de huevo como antígeno.

El ensayo PCA es una reacción alérgica experimentalmente inducida que se desarrolla en la piel de los animales de ensayo después de la inyección intravenosa de un

14 FEB 1973  


410559

antígeno. La intensidad de tales reacciones PCA se determina midiendo los diámetros de las ronchas que se desarrollan en la piel del animal objeto del ensayo. Detalles del ensayo PCA se pueden encontrar en las referencias siguientes: I. Motar, "Life Sciences", 1:465 (1963); y B. Ogilvie, "Immunology", 12:113 (1967).

En la tabla que sigue,  $DI_{50}$  es la dosis que redujo el diámetro de la roncha en un 50% cuando se inyectó por vía intravenosa junto con el antígeno. Se utilizaron al menos 3 grupos de 5 ratas para determinar la  $DI_{50}$  para cada compuesto ensayado. El compuesto de referencia utilizado fué cromoglicato disódico (DSCG). Los compuestos ensayados se identifican por sus respectivos Números de Ejemplo anteriores.

15	<u>Compuesto de Ensayo, por Número de Ejemplo</u>	<u><math>DI_{50}</math> (<math>\mu</math> moles/kg)</u>
	4	6,25
	8	6,50
	11	5,50
20	15	20,00
	19	7,00
	34	2,50
	35	0,75
	38	3,60
25	41	14,00
	44	8,25



410559

EJEMPLO 70

Duración de la actividad antialérgica

5 La duración de la actividad antialérgica de  
compuestos representativos de los ejemplos anteriores se  
determinó también por medio del ensayo PCA descrito en el  
Ejemplo 69. En todos los casos, se administraron 25  $\mu$ moles  
del compuesto a ensayar 10 minutos antes de la inyección  
del antígeno de albúmina de huevo a las ratas. La tabla  
10 que sigue indica los diámetros medios de reacción de las  
ronchas en milímetros para los compuestos descritos en los  
Ejemplos anteriores y el cromoglicato disódico (DSCG). Con  
el fin de lograr la máxima significación de los resultados,  
se comparó directamente el efecto de cada compuesto con el  
15 del DSCG utilizando grupos de 10 animales seleccionados al  
azar de la misma población.

410559



	Compuesto de Ensayo, por Número de Ejemplo	Diámetros de Reacción Medios, en milímetros	
		Después de 25 $\mu$ moles/kg del compuesto de ensayo	Después de 25 $\mu$ moles/kg de DSCG
	4	13,0 $\pm$ 0,3	13,4 $\pm$ 0,3
5	8	6,4 $\pm$ 0,4	10,6 $\pm$ 0,7
	11	2,8 $\pm$ 0,4	10,6 $\pm$ 0,7
	15	11,0 $\pm$ 0,5	10,6 $\pm$ 0,7
	19	10,3 $\pm$ 0,2	9,7 $\pm$ 0,3
	35	8,9 $\pm$ 0,7	8,9 $\pm$ 0,8
10	38	11,2 $\pm$ 0,3	9,7 $\pm$ 0,3
	44	6,1 $\pm$ 0,4	8,6 $\pm$ 0,3
	57	8,4 $\pm$ 0,5	8,6 $\pm$ 0,3
	62	1,3 $\pm$ 0,5	8,6 $\pm$ 0,3
	65	12,2 $\pm$ 0,2	12,3 $\pm$ 0,2
15			

EJEMPLO 71

Ensayos de Toxicidad Aguda

Se determinó la toxicidad aguda de compuestos representativos de los Ejemplos anteriores en las ratas. Los compuestos a ensayar se administraron por la vía intravenosa en 40 ml/kg de solución salina fisiológica o en 10 mg/kg de propileno y solución salina. Los compuestos que son insolubles en la solución salina se administraron en 10 mg/kg de propileno y solución salina. Los animales se observaron

410559

14 FEB 1972



5 durante una semana después de la administración de los compuestos que se indican en la tabla siguiente. Las dosis administradas representan la dosis máxima posible y están limitadas por factores de solubilidad. El término  $DI_{50}$  se utiliza en la tabla tal como se ha definido en el Ejemplo 69. Los compuestos ensayados se identifican por su respectivo Número de Ejemplo, arriba indicado.

10	Compuesto de Ensayo, por Número de Ejemplo	DOSIS		Relación Terapéutica (Dosis/ $DI_{50}$ )
		mg/kg	$\mu$ moles/kg	
	4	800	2116	> 339
	8	120	263	> 40
	11	144	341	> 43
15	15	532	1248	> 62
	19	800	2039	> 281
	34 <sup>¶</sup>	86	210	> 84
	35	1000	2375	> 3166
	38	286	632	> 173
20	DSCG	1000	1953	> 1149

<sup>¶</sup>1 propilenglicol/solución salina

25 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el día 14 de Enero de 1972, con el N<sup>o</sup>

410559



1912/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

Reivindicaciones

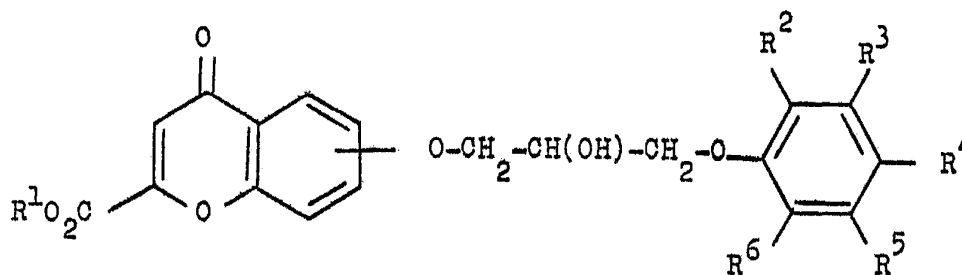
10

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

15

1a.- Un método de preparar 1-(cromoniloxi sustituido en posición 2)-2-hidroxi-3-(fenoxi sustituido)propanos que tienen la fórmula:

20



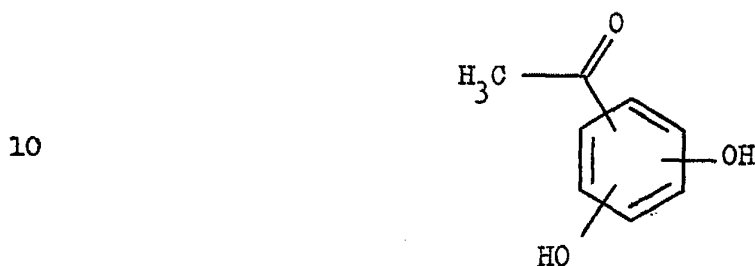
25

en la cual R<sup>1</sup> puede ser hidrógeno o alcoholo inferior de 1 a

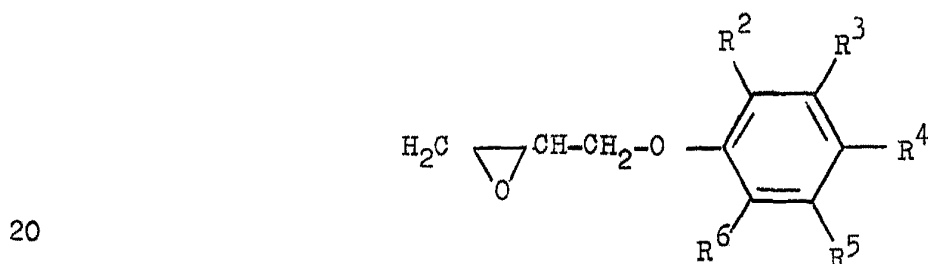
4.2.73

410550

4 átomos de carbono, y cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> puede ser hidrógeno, alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono, carboxi, carbalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, trihalometano, halógeno, nitro o ciano, que comprende: hacer reaccionar una  
 5 dihidroxiacetofenona que tiene la fórmula:



con un éter (fenil sustituido)glicidílico que tiene la fórmula:  
 15



en la cual cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> puede ser como se ha definido arriba, en 2-etoxietanol en presencia de hidróxido de benciltrimetilamonio, para obtener un bis-(feno  
 25 xi sustituido)propano de la fórmula:

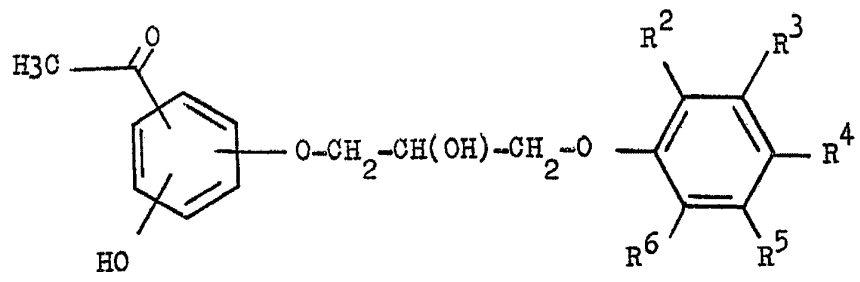
4.2.73

MCE

1 FEB 1973

# 410559

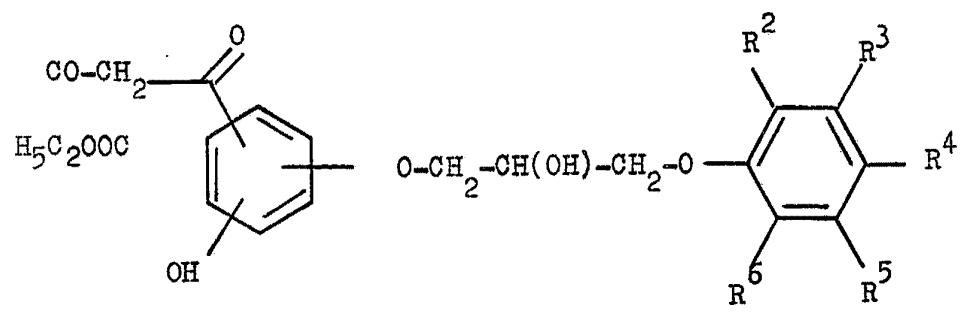
5



10

recuperar el bis-(fenoxi sustituido)propano, hacer reaccionar el bis-(fenoxi sustituido)propano con oxalato de dietilo para obtener un compuesto intermedio que tiene la fórmula:

15



20

recuperar el compuesto intermedio obtenido en la etapa anterior, hacer reaccionar el compuesto intermedio con una mezcla de reactivos de ciclización que puede ser ácido acético glacial/ácido sulfúrico concentrado o ácido sulfúrico concentrado/alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono,

4.2.73

*me*

410559

30 MAYO 1975



y recuperar el compuesto.

2a.- Un método de preparar 1-(cromoniloxi sustituido en posición 2)-2-hidroxi-3-(fenoxi sustituido) propanos.

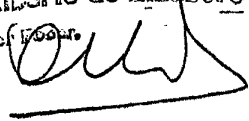
5

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

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

Madrid, 30 MAYO 1975

P.A.

Alfonso de...  
F...  


*m/e*

27.5.75