



ESPAÑA

442.616

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NUMERO 442.616	12 A 1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 14.11.75	

P.- 61.677

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
74/38.080	20.11.74	Francia
75/31.024	10.10.75	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS PROPIONICOS SUSTITUIDOS POR UN RADICAL CROMONILO Y SUS ESTERES"

71 SOLICITANTE (S)

LUPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

115, avenue Lacassagne, 69003, Lyon, Francia

72 INVENTOR (ES)

Philippe Briet, Jean-Jacques Berthelon, Jean-Claude Depin y Eugène Boschetti

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

El presente invento se refiere a la preparación de nuevos ácidos sustituidos por un radical cromonilo, en particular ácidos propiónicos sustituidos y sus derivados, principalmente los ésteres y productos intermedios.

5

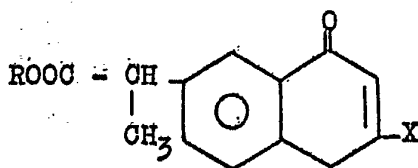
Ya se conoce el ácido (fenil-2-cromonil)-6-acético. El compuesto químico ha sido descrito por Patel S. Sethna S. J. Indian Chem. Soc. 1973, 50-295-8, y la sociedad solicitante ha descubierto su actividad coléretica.

10

Se han encontrado nuevos compuestos que poseen notables propiedades analgésicas y anti-inflamatorias, siendo débilmente ulcerígenos.

Los ácidos propiónicos y sus derivados están representados por la fórmula

15



20

en la cual X es un radical fenilo, fenilo sustituido por al menos un halógeno, preferiblemente cloro, un radical alcohilo inferior, preferiblemente metilo, trihalogenome-

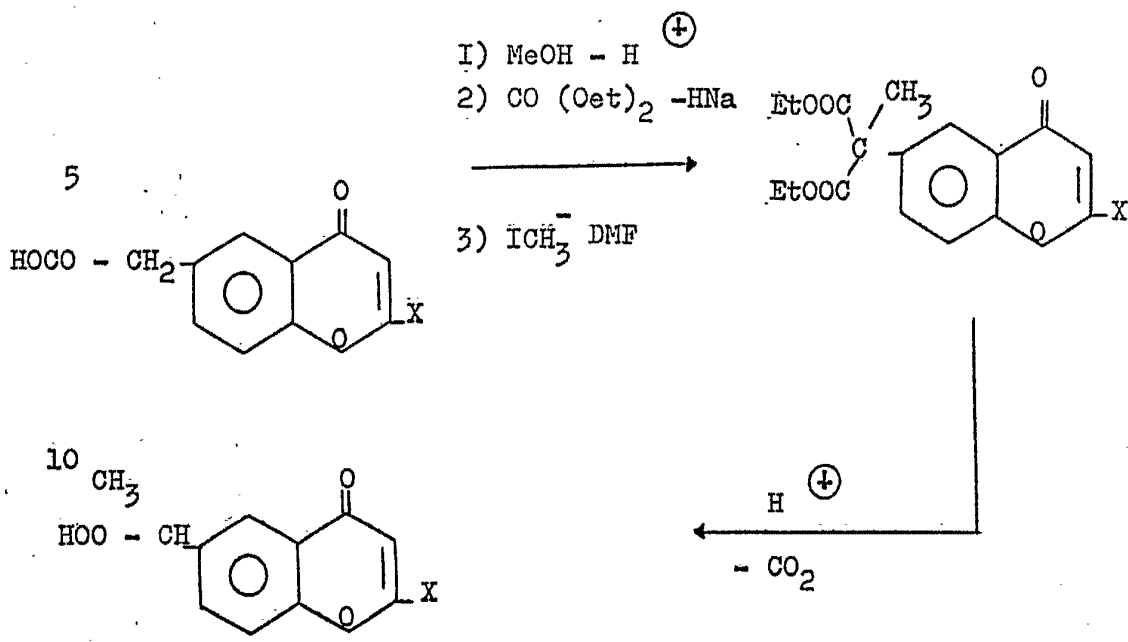
25

tilo o ariloxifurilo o tienilo; y R es hidrógeno, un radical alcoholo inferior, dialcoholaminoalcoholo inferior, ω -hidroxialcoholo inferior o morfolinoetilo.

5 Forman también parte del invento las sales de adición de los compuestos básicos con los ácidos aceptables en terapéutica humana y las sales minerales y orgánicas de los compuestos ácidos.

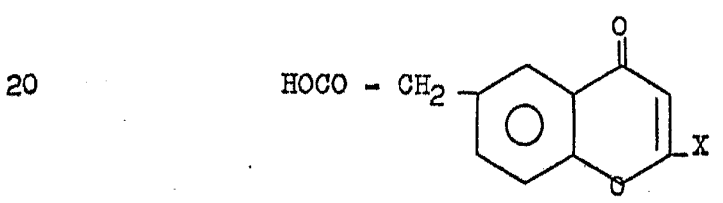
10 Los ácidos propiónicos pueden prepararse a partir de ácidos acéticos correspondientes esterificados por metanol; transformándose el éster metílico obtenido en el malonato de etilo correspondiente por tratamiento con carbonato de etilo e hidruro de sodio. Se completa la
15 reacción de transesterificación y el medio alcalino permite la obtención del carbanión que es a continuación alcoholado por yoduro de metilo en dimetilformamida. Un tratamiento con una mezcla de ácido acético-ácido clorhídrico permite la hidrólisis de las funciones ésteres y la descarboxilación del ácido malónico formado. El esquema de las reacciones es el siguiente.





15

Forman parte del invento los ácidos acéticos de partida de fórmula:



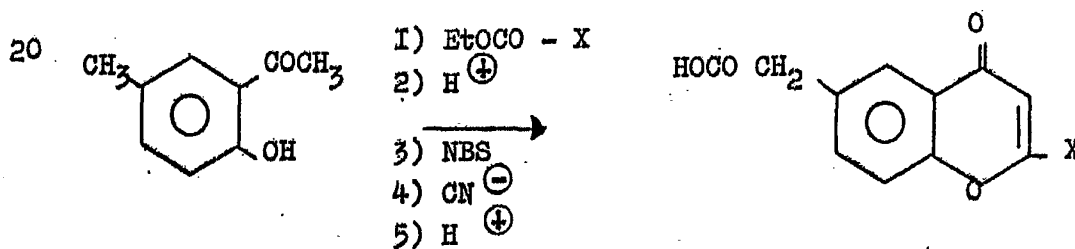
25 en la cual X tiene el mismo significado que antes (salvo

cuando X es fenilo); dichos ácidos pueden obtenerse a partir bien de la metil-5-hidroxi-2-acetofenona o bien de la o-hidroxi-acetofenona por dos caminos diferentes; cada método comprende cinco fases, de las cuales tres son
5 comunes a los dos métodos.

METODO A:

Se condensa en un disolvente aromático seco
10 la metil-5-hidroxi-2-acetofenona sobre un carboxilato de etilo en presencia de hidruro de sodio. El dibenzoilmetano obtenidos se cicliza a la cromona correspondiente por un tratamiento ácido.

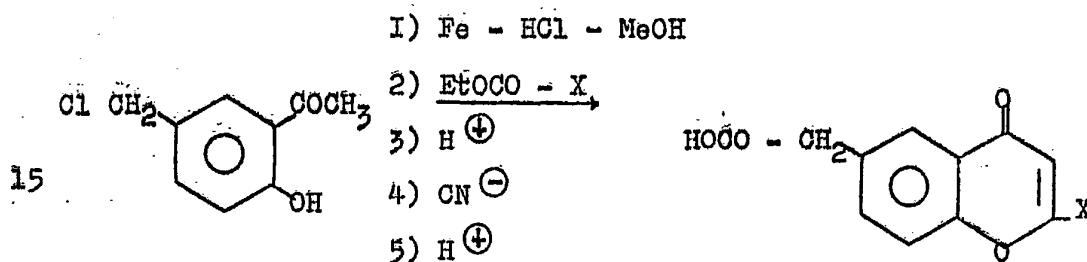
El radical metil-5 se transforma a continuación en carboximetilo correspondiente por bromación con
15 N-bromosuccinimida (NBS), por tratamiento con un cianuro alcalino e hidrólisis ácida.



25

METODO B:

La metoximetil-5-hidroxi-2-acetofenona preparada a partir de la clorometil correspondiente se condensa con un carboxilato de etilo en presencia de hidruro de sodio en un disolvente aromático seco o en dimetilsulfóxido. El dibenzoilmetano obtenido se cicliza con ácido bromhídrico a la bromometilcromona correspondiente, se somete a continuación a un tratamiento con cianuro alcalino e hidrólisis ácida.



En los tres esquemas de reacción precedentes X tiene los mismos significados que se han descrito antes.

La preparación de los ésteres de ácidos propiónicos se efectúa según los métodos conocidos, principalmente por la acción de un alcohol ROH, - siendo R un radical alcohiló inferior, ω-hidroxiálcohilo inferior,

dialcoholaminoalcoholo inferior o morfolinoetiletilo - sobre el ácido o la de un halogenuro de alcoholo sobre la sal de sodio o de potasio del ácido.

5 La eficacia farmacológica, analgésica y anti-inflamatoria y la acción débilmente ulcerígena de los ácidos propiónicos y derivados del invento han sido determinadas por diferentes métodos. A los compuestos se les ha dado la referencia de los Ejemplos.

10 La actividad analgésica de los compuestos de la solicitud se pone de manifiesto por el ensayo en ácido acético sobre el ratón (método de Siegmund modificado por Koster, Anderson y Debeer). Como ejemplo, se dan en la Tabla I algunas de las dosis activas DA 50 mg/kg obtenidas en este ensayo.

15

TABLA I

20

Compuestos	D.A. 50 mg/kg
Aspirina	130
Ejemplo 13	1,5
Ejemplo 22	9
Ejemplo 25	6
Ejemplo 29	2,3
25 Ejemplo 32	4,6

La actividad anti-inflamatoria de los compuestos reivindicados se determina, entre otros, por el ensayo del edema por carragenina en la rata (Winter et Coll - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962 III 544, 547). En la Tabla II se dan como ejemplos los resultados obtenidos para algunos de los compuestos.

TABLA II

Compuestos	Carragenina DA 30 mg/kg
Fenilbutazone	50
Ejemplo 13	10
Ejemplo 22	65
Ejemplo 25	85
Ejemplo 29	37

Los compuestos se han comparado con la fenilbutazone para medir la acción ulcerígena. El método utilizado ha sido el de la agravación de las úlceras provocadas en la rata según un protocolo definido por SHAY y colaboradores (Gastroenterology 1.945 5 43/61). La Tabla III resume los resultados obtenidos para los compuestos

preferidos de la solicitud, y muestra el interés de estos compuestos.

TABLA III

5

10

Compuestos	Agravación de la úlcera	
	a mg/kg/PO	Coefficiente
Fenilbutazone	a 200	100
Ejemplo 22	a 300	60
Ejemplo 13	a 300	50

15

Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un compuesto del invento, bien en estado de base, bien en estado de sal orgánica o mineral correspondiente, pueden estar en forma de comprimidos, tabletas, cápsulas de gelatina, grageas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, aerosoles, jarabes y análogos.

20

Los comprimidos pueden volverse eventualmente gastrorresistentes por un lacado con un derivado celulósico.

25

Las composiciones farmacéuticas, que contiene como principio activo un compuesto del invento y un soporte o diluyente farmacéutico sólido o líquido fisiológicamente aceptable permiten la administración diaria de dosis de principio activo comprendida entre 20 y 1.000 mg. Entre las observaciones recogidas en los ensayos clínicos del Ejemplo 13 se pueden citar las siguientes:

Observación 1 :

Señora G. -60 años - gonartrosis izquierda después de fractura.

El tratamiento con el principio activo del Ejemplo 13, con 100 mg, 4 comprimidos por día durante 10 días, da un excelente resultado sobre la rodilla que vuelve a la temperatura normal y una flexión que pasa de 15 a 25°. El efecto antálgico es muy positivo. Buena tolerancia.

Observación 2 :

Señor H. -21 años - pseudoartrosis de rodilla.

El tratamiento con el principio activo del Ejemplo 13, con 100 mg, 5 comprimidos por día durante 8 días, procura un buen alivio del dolor durante 3 horas y un resultado anti-inflamatorio muy bueno. La tolerancia es perfecta.

Observación 3 :

Señora F. -47 años - Stripping izquierdo.

5 El tratamiento con el principio activo del Ejemplo 13, con 100 mg, 6 comprimidos por día durante 5 días, da un alivio total, apareciendo a menos de 30 minutos después de la administración y persiste 3 horas. La tolerancia es muy buena.

Observación 4 :

Señor R. -35 años - Ciática derecha de tipo radicular.

10 El tratamiento con el principio activo del Ejemplo 13, con 100 mg, 4 comprimidos por día durante 10 días, da en el signo de Lasègue una evolución de 45 a 75%. El efecto antálgico es excelente y la tolerancia perfecta.

15 Observación 5 :

Señora M. -48 años - Cervicalgias intensas sobre raquis artrósica.

20 A 100 mg, 4 comprimidos por día durante 8 días, que contiene el principio activo del Ejemplo 13 permite recobrar los movimientos al cuello, de amplitud normal y sin dolores. El efecto sobre el dolor es bueno y la tolerancia muy buena.

25 Entre las observaciones recogidas en el ensayo clínico del compuesto del Ejemplo 22, se pueden citar los cinco siguientes:

Observación 1 :

Señor J. -79 años - Cervicobraquialgias de-
rechas intensas.

5 El tratamiento con 4 comprimidos por día con
150 mg, conteniendo el principio activo del Ejemplo 22
durante 8 días, da muy buen resultado sobre el dolor y
los signos inflamatorios. La tolerancia ha sido perfec-
ta.

Observación 2 :

10 Señor S. -42 años - Lumbalgias muy intensas.

El tratamiento con el principio activo del
Ejemplo 22, con 150 mg, 4 comprimidos por día durante 10
días, permite una mejora muy neta, la distancia mano-suelo
pasa de 40 a 5 cm. El efecto antálgico es excelente. La
15 tolerancia es perfecta.

Observación 3 :

Señor M. -62 años - artritis de los miembros
inferiores.

20 El tratamiento con el principio activo del
Ejemplo 22, con 150 mg, 4 comprimidos por día durante 5
días, proporciona un alivio muy claro, a menos de 30 minu-
tos después de su administración y durante más de 3 horas.
La tolerancia es satisfactoria.

Observación 4 :

25 Señor B. -24 años - Patelectomía de rodilla

izquierda.

El tratamiento con el compuesto del Ejemplo 22, con 150 mg, 6 comprimidos por día durante 5 días, proporciona un alivio completo, rápido (menos de 30 minutos) y durable (superior a 3 horas). La tolerancia es buena.

Observación 5 :

Señora C. -56 años - Artrosis lumbar con ciatalgia bilateral.

El ejemplo 22, con 150 mg, 6 comprimidos por día durante 10 días, aporta una ganancia funcional apreciable y un alivio que comienza 30 minutos después de la administración y dura 3 horas. La tolerancia es perfecta.

A continuación se dan Ejemplos que ilustran el invento a título no limitativo.

EJEMPLO I

Acido / (cloro-4'-fenil)-2-cromonil-6-acético

Puede prepararse siguiendo el método A a través de los compuestos intermedios siguientes:

- a) hidroxi-2'-metil-5'-cloro-4"-dibenzoilmetano (fórmula 1) $C_{16}H_{13}ClO_3$ Peso molecular = 288,5.

En un reactor seco, se colocan: 32 g (0,66 mol) de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral, 200 ml de benceno anhidro, 61,5 g (0,33 mol) de paraclorobenzoato de etilo. Se lleva a reflujo y se añade gota a gota en 3 horas una solución de : 33,3 g (0,22 mol) de metil-5-hidroxi-2-acetofenona en 100 ml de benceno seco. Se continúa el reflujo tres horas después de terminar la adición. El medio reaccionante se enfría con un baño de hielo y se añaden 50 ml de etanol. Los disolventes se evaporan bajo el vacío de la trompa de agua al baño maría. El residuo pastoso se recoge con 400 ml de ácido acético al 30%, con agitación durante una hora. El dibenzoilmetano obtenido se filtra con succión, se seca y se recristaliza en 100 ml de etanol.

27,8 g P. de F. = 136-137° Rendimiento = 44% (Rendimiento teórico = 63,3 g).

- b) Metil-6-p-clorofenil-2-cromona (fórmula 2).

$C_{16}H_{11}O_2Cl$ Peso molecular = 270,5.

Se colocan en un matraz de fondo redondo: 22,5 g (0,095 mol) del dibenzoilmetano anterior, 225 ml de ácido acético cristalizante y 22,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se lleva a reflujo durante 1 hora, se enfría y se vierte en 800 ml de agua helada. El sólido blanco se

filtra con succión, se lava con agua y se recristaliza inmediatamente en alcohol.

15,5 g P. de F. = 190°C Rendimiento = 73% (Rendimiento teórico = 21,1 g).

5

- c) Bromometil-6-p-clorofenil-2-cromona (fórmula 3)

$C_{16}H_{10}BrClO_2$ Peso molecular = 361,5.

Se llevan a reflujo 6 horas con agitación:

10 17,5 g (0,065 mol) de metil-6-p-clorofenil-2-cromona,
11,6 g (0,065 mol) de N-bromo-succinimida, 700 ml de CCl_4
y 0,1 g de azobis-isobutironitrilo. Los disolventes se
evaporan y el sólido residual se recristaliza en acetato
de etilo. Se obtienen así: 8,8 g P. de F. = 198°C Ren-
15 dimiento = 39% (Rendimiento teórico = 22,75 g).

- d) Ciano-etil-6-p-clorofenil-2-cromona (fórmula 4).

$C_{17}H_{10}ClNO_2$ Peso molecular = 295,71.

20

Se colocan en un reactor: 3,2 g (0,05 mol) de
cianuro de potasio en solución en 50 ml de agua. Se lle-
va a 60°C y se añade en cuatro porciones durante 20 mi-
nutos una solución de : 8,3 g (0,023 mol) de bromometil-
-6-p-clorofenil-2-cromona en 1.600 ml de etanol. Termina-
25 da la adición se lleva a reflujo durante tres horas, se

lleva a sequedad y se recoge con agua. Se filtra el sólido que se recristaliza en alcohol.

Rendimiento = 5 g = 72% P. de F. = 213°C (Rendimiento teórico = 7 g).

5	Análisis	calculado %	C 69,03	H 3,43	N 4,75
	Ponderal	encontrado %	69,05	3,40	4,73

e) Acido (p-clorofenil-2-cromonil)-6-acético (fórmula 5)

$C_{17}H_{11}ClO_4$ Peso molecular = 314,72.

10

Se lleva a reflujo 2 horas con agitación una solución de 4,7 g (0,015 mol) de p-clorofenil-2-cianometil-6-cromona, 10 ml de ácido sulfúrico concentrado, 10 ml de agua y 10 ml de ácido acético glacial. Se vierte en 60 ml de agua helada. El ácido esperado precipita. Se le purifica por su sal de sodio y se recristaliza en dioxano.

15

Sólido blanco Rendimiento = 3 g = 65% P. de F. = 242°C
Rendimiento teórico = 5,4 g.

20	Análisis	calculado %	C 64,88	H 3,52
		encontrado %	64,85	3,58

EJEMPLO 2

25

Acido (o-clorofenil-2-cromonil)-6-acético

Se puede preparar siguiendo el método B a través de los compuestos intermedios siguientes:

5 - a) cloro-2"-hidroxi-2'-metoxi-metil-5'-dibenzoilmeta-
no (fórmula 6)

$C_{17}H_{15}ClO_4$ Peso molecular = 318,5.

10 Se prepara a partir de la metoxi-metil-5-hi-
droxi-2-acetofenona, preparada ella misma a partir de la
cloro-metil-5-hidroxi-2-acetofenona, de la forma siguien-
te: se lleva a reflujo con buena agitación: 1.660 g (9
moles) de clorometil-5-hidroxi-2-acetofenona, 13,5 li-
tros de metanol, 940 ml de ácido clorhídrico concentrado.
15 Se añaden durante 2 horas: 1.512 g (27 átomos-gramos) de
hierro en polvo al 98%. Se prosigue el reflujo una hora
y media y se deja en reposo toda una noche. El hierro se
filtra y se concentra la solución hasta 5 litros. Se
neutraliza dicha solución con 1.800 g de bicarbonato de
sodio en solución en 10 litros de agua. Se extrae con
20 10,5 litros de benceno y se evapora bajo vacío el bence-
no. Se aísla el producto por destilación.
Aceite incoloro. P. de Eb._{0,3} = 100-103°C, Rendimiento =
1.232 g = 76% (Rendimiento teórico 1.620 g).

25 Siguiendo el Ejemplo Ia y a partir de las
cantidades siguientes, se efectúa la condensación con

o-clorobenzoato de etilo: 32 g (0,66 mol) de HNa al 50% en aceite mineral, 36,5 g (0,20 mol) de o-clorobenzoato de etilo, 23 g (0,13 mol) de hidroxil-2-metoxi-metil-5-acetofenona y 225 ml de benceno anhidro. Se aísla el dibenzoilmetano en ácido acético al 30% y se purifica por

5

recristalización en 200 ml de isopropanol. Sólido amarillo P. de F. = 95°C Rendimiento = 26,3 g = 62% (Rendimiento teórico = 42,5 g).

10

- b) brómometil-6-o-clorofenil-2-cromona (fórmula 7).

$C_{16}H_{10}BrClO_2$ Peso molecular = 349,62.

Se llevan tres horas a reflujo: 26 g (0,082 mol) de cloro-2"-hidroxil-2'-metoxi-metil-5'-dibenzoilmetano, 78 ml de HBr al 66%, 104 ml de ácido acético cristalizante. Se vierte en agua helada y se filtra con succión el sólido formado. Se lava con agua y se recristaliza en acetona. Rendimiento = 17,4 g = 63%.

15

(Rendimiento teórico = 28,5 g) P. de F. = 91°C.

20

Análisis calculado %	C 54,97	H 2,88	Br 22,86
encontrado %	54,94	2,90	22,82

- c) o-clorofenil-2-cianometil-6-cromona (fórmula 8)

$C_{17}H_{10}ClNO_2$ Peso molecular = 295,71.

25

Se prepara según el Ejemplo I, método A. d)

a partir de las cantidades siguientes: 5 g (0,0143 mol) de bromoetil-6-o-clorofenil-2-cromona, 1,56 g (0,0286 mol) de cianuro de potasio, 200 ml de etanol y 10 ml de agua. Se aísla un sólido blanco que recrystaliza en 50 ml de etanol.

5

Rendimiento = 3,3 g = 66% (rendimiento teórico 4,3 g).

P. de F. = 131-132°C.

Análisis	Calculado %	C 69,05	H 3,40	H 4,73	Cl 11,99
	Encontrado %	69,01	3,43	4,77	12,03

10

- d) Acido (o-clorofenil-2-cromonil)-6-acético (fórmula 9)
 $C_{17}H_{11}ClO_4$ Peso molecular = 314,72.

Se llevan a reflujo durante tres horas, 29,5 g (0,1 mol) de o-clorofenil-2-cianometil-6-cromona, 68 ml de ácido sulfúrico concentrado, 68 ml de ácido acético glacial y 68 ml de agua. Se vierte en 800 ml de agua helada y se filtra con succión el sólido obtenido. Se recoge en 700 ml de CO_2HNa al 5% en caliente, se filtra y se acidifica con HCl 3N. Se recrystaliza en alcohol etílico. Sólido blanco. P. de F. = 217-218°C. Rendimiento = 27 g = 90% (Rendimiento teórico = 31,4 g).

20

Análisis	Calculado %	C 64,88	H 3,52	Cl 11,27
	Encontrado %	64,90	3,56	11,29

25

EJEMPLO 3

Acido (m-clorofenil-2-cromonil)-6-acético

Preparado según el mismo esquema que en el Ejemplo 2. Se aislan los compuestos intermedios siguientes:

5 - a) cloro-3"-hidroxi-2'-metoxi-metil-5'-dibenzoilmetano
(fórmula 10)

10 $C_{15}H_7ClO_4$ Peso molecular = 318,5. Sólido de color amarillo. P. de F. = 86°C. Rendimiento = 44%.

15 - b) bromometil-6-m-clorofenil-2-cromona (fórmula 11)

$C_{16}H_{10}BrClO_2$. Peso molecular = 349,52. Sólido blanco. P. de F. 162°C. (acetona). Rendimiento = 71%.

- c) m-clorofenil-2-cianometil-6-cromona (fórmula 12)

$C_{17}H_{10}ClNO_2$. Peso molecular = 295,71. Sólido blanco. P. de F. = 195-196°C. (etanol). Rendimiento = 56%.

20

Análisis	Calculado %	C 69,05	H,3,40	N 4,73
	Encontrado %	69,02	3,40	4,75

- d) Acido (m-clorofenil-2-cromonil)-6-acético (fórmula

13) $C_{17}H_{11}ClO_4$. Peso molecular = 314,72. Sólido blanco. P. de F. = 208°C. (etanol). Rendimiento = 54%.

25

Análisis	Calculado %	C 64,88	H 3,53	Cl 11,27
----------	-------------	---------	--------	----------

Encontrado % 64,85 3,50 11,30

EJEMPLO 4

Acido (m-trifluorometil-fenil-2-cromonil)-6-acético

5

Se prepara según el método B. Se aislan los compuestos intermedios siguientes:

10 - a) hidroxi-2'-metoxi-metil-5'-trifluoro-metil-3"-diben-
zoilmetano (fórmula 14) $C_{18}H_{14}F_3O_4$. Peso molecular = 351.
Sólido amarillo. P. de F. = 128°C (etanol). Rendimiento =
73%.

15 - b) bromometil-6-m-trifluoro-metilfenil-2-cromona (fór-
mula 15) $C_{17}H_{10}BrF_3O_2$. Peso molecular = 383. Sólido beige.
P. de F. = 168°C. (acetona). Rendimiento = 72%.

20 - c) cianometil-6-trifluorometil-fenil-2-cromona (fórmu-
la 16) $C_{18}H_{10}F_3NO_2$. Peso molecular = 329. Sólido blanco.
P. de F. = 152°C. (etanol). Rendimiento = 36%.

25 - d) Acido (m-trifluorometil-fenil-2-cromonil)-6-acético
(fórmula 17) $C_{18}H_{11}F_3O_4$. Peso molecular = 348,29. Sólido
blanco. P. de F. = 195°C. (etanol). Rendimiento = 52%.
Análisis Calculado % C 62,08 H 3,18 F 16,36

Encontrado % 62,05 3,21 16,39

EJEMPLO 5

Acido (p-fluorofenil-2-cromonil)-6-acético

5

Se prepara según el método B del Ejemplo 2, a través de los compuestos intermedios siguientes:

10 a) fluoro-4'-hidroxi-2'-metoximetil-5'-dibenzoilmetano
(fórmula 18) $C_{17}H_{15}FO_4$. Peso molecular = 303. Sólido amarillo, P. de F. = 108°C. (éter di-isopropílico). Rendimiento = 50%.

15 - b) bromometil-6-p-fluorofenil-2-cromona (fórmula 19).
 $C_{16}H_{10}BrFO_2$. Peso molecular = 333,17. Sólido blanco. P. de F. = 151°C. (acetona). Rendimiento = 45%.

Análisis Calculado % C 57,68 H 3,02 Br 23,09 F 5,70
 Encontrado % 57,73 3,04 24,05 5,73

20 - c) cianometil-6-p-fluorofenil-2-cromona (fórmula 20).
 $C_{17}H_{10}NFO_2$. Peso molecular = 279. Sólido blanco. P. de F. = 206°C. (etanol). Rendimiento = 54%.

25 - d) Acido (p-fluorofenil-2-cromonil)-6-acético (fórmula 21) $C_{17}H_{11}FO_4$. Peso molecular = 298,27. Sólido blanco.

P. de F. = 225°C (etanol). Rendimiento = 80%.

Análisis	Calculado %	C 68,45	H 3,71	F 6,37
	Encontrado %	68,48	3,80	6,38

5

EJEMPLO 6

Acido /((2'-tienil)-2-cromonil)-6-acético

La preparación se efectua según el método se-
guido en el Ejemplo 2. Se aislan los compuestos interme-
dios siguientes:

10

- a) (hidroxi-2'-metoximetil-5'-fenil)-1-(2"-tienil)-3-
-dioxo-1,3-propano (fórmula 22) $C_{15}H_{14}SO_4$. Peso molecu-
lar = 290. Sólido blanco. P. de F. = 90°C. (isopropanol).
Rendimiento = 50%.

15

- b) bromometil-6- α -tienil-2-cromona (fórmula 23).
 $C_{14}H_9BrO_2S$. Peso molecular = 321. Sólido blanco. P. de F.
= 179°C (acetona). Rendimiento = 42%.

20

- c) cianometil-6- α -tienil-2-cromona (fórmula 24).
 $C_{15}H_9O_2NS$. Peso molecular = 267,311. Sólido blanco. P. de
F. = 202°C (etanol-dioxano 7:3). Rendimiento = 68%.

25

- d) acido /((2'-tienil)-2-cromonil)-6-acético (fórmula 25).

$C_{15}H_{10}SO_4$. Peso molecular = 286,311. Sólido blanco. P. de F. = 205°C. (etanol). Rendimiento = 73%.

Análisis	Calculado %	C 62,92	H 3,52	S 11,20
	Encontrado %	62,86	3,59	11,23

5

EJEMPLO 7

Acido / (2'-fúril)-2-cromonil7-6-acético

Se prepara según el método B del Ejemplo 2.

10

Se aíslan los siguientes compuestos intermedios:

- a) (hidroxi-2'-metoxi-metil-5'-fenil)-1(2"-fúril)-3-dióxo-1,3-propano (fórmula 26). $C_{15}H_{14}O_5$. Peso molecular = 274. Sólido amarillo. P. de F. = 73°C. (hexano). Rendimiento = 73%.

15

- b) bromometil-6-(2'-fúril)-2-cromona (fórmula 27).

$C_{14}H_9BrO_2$. Peso molecular = 289. Sólido blanco. P. de F. = 184°C. (etanol). Rendimiento = 56%.

20

- c) cianometil-6-(2'-fúril)-2-cromona (fórmula 28).

$C_{15}H_9NO_2$. Peso molecular = 251. Sólido blanco. P. de F. = 210°C. (etanol). Rendimiento = 50%.

25

- d) ácido / (2'-fúril)-2-cromonil7-6-acético (fórmula 29).

$C_{15}H_{10}O_5$. Peso molecular = 270,25. Sólido blanco. P. de F. = 198°C (etanol). Rendimiento = 65%.

Análisis	Calculado %	C 66,66	H 3,73
	Encontrado %	66,69	3,68

5

EJEMPLO 8

Acido (metil-2-cromonil)-6-acético

Se prepara según el Ejemplo 2. Se aislan los siguientes compuestos intermedios:

10

a) Hidroxi-2'-metoxi-metil-5'-fenil)-1-dioxo-1,3-butano (fórmula 30) $C_{12}H_{14}O_4$. Peso molecular 222. Sólido amarillo claro. P. de F. = 89°C (éter di-isopropílico). Rendimiento = 30%.

15

b) bromometil-6-metil-2-cromona (fórmula 31). $C_{11}H_9O_2Br$. Peso molecular = 253. Sólido blanco. P. de F. = 132°C (etanol- H_2O 1:1)

20

c) cianometil-6-metil-2-cromona (fórmula 32) $C_{12}H_9O_2N$. Peso molecular = 199. Sólido blanco. P. de F. = 122°C. (isopropanol). Rendimiento = 53%.

25

d) ácido (metil-2-cromonil)-6-acético (fórmula 33)

$C_{12}H_{10}O_4$. Peso molecular = 218,212. Sólido blanco. P. de F. = 192°C. (etanol) Rendimiento = 51%.

Análisis	Calculado %	C 66,05	H 4,62
	Encontrado %	65,99	4,65

5

EJEMPLO 9

Acido β -(3'-tienil)-2-cromonil-6-acético

Preparado según el Ejemplo 2 a través de los
10 compuestos intermedios siguientes:

- a) hidroxi-2'-metoximetil-5'-fenil)-1-(3"-tienil)-3-
-dioxo-1,3-propano (fórmula 34). $C_{15}H_{14}SO_4$. Peso molecu-
lar = 290. Sólido amarillento. No purificado utilizado en
15 bruto en b.

- b) bromometil-6- β -tienil-2-cromona (fórmula 35).
 $C_{14}H_9BrO_2S$. Peso molecular = 321. Sólido blanco. P. de F.
= 160°C. (etanol). Rendimiento = 321.

20

- c) cianometil-6- β -tienil-2-cromona (fórmula 36)
 $C_{15}H_9O_2NS$. Peso molecular = 267,319. Sólido blanco. P. de
F. = 192°C. (lavado con etanol). Rendimiento = 74%.

25 - d) ácido β -(3'-tienil)-2-cromonil-6-acético (fórmula 37)

$C_{15}H_{10}O_4S$. Peso molecular = 286,311. Sólido blanco. P. de F. = 207-208°C (etanol). Rendimiento = 30%.

Análisis	Calculado %	C 62,92	H 3,52	S 11,20
	Encontrado %	62,86	3,48	11,18

5

EJEMPLO 10

Acido [2'-(5'-cloro-tienil)7-2-cromonil]-6-acético

10 Se prepara según el Ejemplo 2 y a través de los compuestos intermedios siguientes:

15 - a) hidroxi-2'-metoximetil-5'-fenil)-1-2''-(5''-clorotienil)7-3-dioxo-1,3-propano (fórmula 38). $C_{15}H_{13}O_4SO_1$. Peso molecular = 324,5. Sólido. P. de F. = 106°C. (éter di-isopropílico). Rendimiento = 69%.

- b) bromometil-6-2''-(5'-clorotienil)7-2-cromona (fórmula 39) $C_{14}H_8BrSO_1O_3$. Peso molecular = 355,5. Sólido blanco. P. de F. = 180°C. Rendimiento = 76%.

20

- c) cianometil-6-2''-(5'-clorotienil)7-2-cromona (fórmula 40). $C_{15}H_8NO_2S$. Peso molecular = 301,5. Sólido blanco. P. de F. = 210°C. (dioxano). Rendimiento = 50%.

25

- d) ácido [2'-(5'-clorotienil)-27-cromonil]-6-acético

(fórmula 41). $C_{15}H_9ClO_4S$. Peso molecular = 320,74. Sólido blanco. P. de F. = 226-227°C. (dioxano). Rendimiento = 70%.

Análisis	Calculado %	C 56,17	H 2,82	Cl 11,06
	Encontrado %	56,13	2,99	10,98

EJEMPLO 11

Flavonil-6-acetato de metilo (fórmula 42). $C_{18}H_{14}O_4$. Peso molecular = 294.

Se llevan a reflujo durante 7 horas, 5,2 g (0,0186 mol) de ácido flavonil-6-acético, 3,70 ml de ácido sulfúrico concentrado y 70 ml de metanol anhidro. La mezcla reaccionante se vierte en 140 ml de agua helada. El éster esperado cristaliza. Se filtra con succión y se lava con bicarbonato de sosa y después con agua. Rendimiento = 4,45 g = 81% (Rendimiento teórico = 5,45 g). P. de F. = 117°C (metanol).

Análisis	Calculado %	C 73,45	H 4,79
	Encontrado %	73,48	4,82

EJEMPLO 12

(2'-tienil)-2-cromonil-6-acetato de metilo (fórmula 43).

$C_{16}H_{12}SO_4$ Peso molecular = 300,32.

Se lleva a reflujo durante 7 horas: 30 g

(0,105 mol) de ácido [(2'-tienil)-2-cromonil]-6-acético,
400 ml de metanol anhidro y 21 ml de ácido sulfúrico con-
centrado. Se enfría y se vierte en un litro de agua. El
precipitado obtenido se filtra con succión y se seca. Se
5 le recristaliza en 200 ml de metanol.
Rendimiento = 25,8 g = 83% (Rendimiento teórico = 31,5 g).
P. de F. = 106-107°C.

Análisis	Calculado %	C 63,99	H 4,02	S 10,68
	Encontrado %	63,77	4,28	10,69

10

EJEMPLO 13

Acido (α -tienil-2'-cromonil-6')-2-propiónico

- a) (α -tienil-2'-cromonil-6')-2-metil-2-malonato de etilo
(fórmula 44). $C_{21}H_{20}O_6S$ Peso molecular = 400,23.

15

Se lleva a ebullición con agitación, una sus-
pensión de 8,8 g (0,27 mol) de hidruro de sodio al 72% en
aceite mineral en 550 ml de carbonato de etilo.

A continuación se añade gota a gota 73,5 g
20 (0,245 mol) de (α -tienil-2-cromonil)-6-acetato de metilo
(Ejemplo 12).

Quando se termina la adición, se continua el
reflujo durante 2 horas. Se enfría a 20°C y se añade rápi-
damente una solución de 83 g (0,6 mol) de yoduro de meti-
25 lo en 240 ml de dimetilformamida. Se agita 12 horas la

mezcla reaccionante a temperatura ambiente y luego se evaporan los disolventes bajo vacío.

El residuo se recoge en agua y se extrae con benceno. La fase orgánica se seca, el benceno se evapora bajo vacío y el aceite residual se cristaliza en éter di-isopropílico.

Rendimiento = 82% P. de F. = 90°C (éter di-isopropílico).

Análisis	Calculado %	C 63,00	H 5,03	S 8,00
	Encontrado %	62,75	4,95	7,90

RMN (CDCl_3) δ (ppm) con relación al TMS.

6 H a 1,35 (triplete J = 7 cps).

3 H a 2 (singulete)

4 H a 4,35 (cuartete J = 7 cps)

1 H a 6,8 (singulete)

6 H de 7,1 a 8,4 (multiplete).

- b) Acido (α -tienil-2'-cromonil-6')-2-propiónico (fórmula 45). $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{SO}_4$ Peso molecular = 300,31.

Se lleva a reflujo durante 7 horas una solución de 80 g (0,2 moles) de (α -tienil-2'-cromonil-6')-2-metil-2-malonato de etilo en 400 ml de ácido acético y 200 ml de ácido clorhídrico concentrado.

Se enfría hasta 10°C y se filtra con succión

5 el ácido obtenido. Se lava con agua y se purifica por paso por bicarbonato de sodio en caliente y se lleva a reflujo con negro animal. Se filtra y acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se filtra con succión y se cristaliza inmediatamente en ácido acético. Se aisla un sólido amarillo claro.

Rendimiento = 75% P. de F. = 255-260°C.

Análisis	Calculado %	C 63,98	H 4,03	N 10,68
	Encontrado %	64,09	4,03	10,69

10 RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

3 H a 1,5 (doblete J = 7 cps)

1 H a 3,95 (cuartete J = 7 cps)

1 H a 7 (singulete)

1 H de 7,25 a 7,50 (multiplete).

15 2 H de 7,75 a 7,90 (multiplete)

2 H de 8 a 8,25 (multiplete).

1 H de 12 a 13 (exposición maciza)

EJEMPLO 14

20 Acido (α -fúril-2'-cromonil-6')-2-propiónico

- a) (α -fúril-2-cromonil)-6-acetato de metilo (fórmula 46). $C_{16}H_{12}O_5$ Peso molecular = 284,26.

25 Se lleva a reflujo 8 horas una solución de 14,4 g (0,053 mol) de ácido [2'-fúril)-2-cromonil]-6-

-acético, (Ejemplo 7) en 200 ml de metanol anhidro y 12 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se enfría y se vierte en agua. El precipitado obtenido se filtra con succión, se seca y se recristaliza. Rendimiento = 70%. P. de F. = 117°C (MeOH)

5
Análisis Calculado % C 67,62 H 4,25
 Encontrado % 67,45 4,15

10 - b) [(α -fúril-2-cromonil)-6'-2-metil-2-malonato de etilo (fórmula 47)]. $C_{21}H_{20}O_7$ Peso molecular = 384,37.

Se prepara según a) del Ejemplo 13. Se aísla un sólido amarillo claro. Rendimiento = 70%. P. de F. = 88°C (éster di-isopropílico).

15
Análisis Calculado % C 65,62 H % 5,24
 Encontrado % 65,80 5,15

RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) con relación a TMS

6 H a 1,3 (triplete J = 7 cps)

3 H a 2 (singulete)

20 4 H a 4,3 (cuartete J = 7 cps)

1 H de 6,55 a 6,7 (multiplete)

1 H a 6,75 (singulete)

5 H de 7,1 a 8,4 (multiplete)

25 - c) Acido (α -fúril-2'-cromonil-6')-2-propiónico (fórmula

la 48). $C_{16}H_{12}O_5$ Peso molecular = 284,26.

5 Se lleva a reflujo 7 horas una solución de 5,5 g (0,0143 mol) de (α -fúril-2-cromonil-6)-2-metil-2-malonato de etilo en 28 ml de ácido acético y 14 ml de ácido clorhídrico. Se aísla y purifica según el Ejemplo 13b) y se obtiene un sólido blanco. Rendimiento = 60% P. de F. = 210-215°C (isopropanol).

10 Análisis Calculado % C 67,60 H 4,25
Encontrado % 67,57 4,25

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación a TMS

3 H a 1,5 (doblete J = 7 cps)
1 H a 4 (cuartete J = 7 cps)
1 H a 6,65 (singulete)
15 1 H de 6,8 a 7 (multiplete)
5 H de 7,5 a 8,2 (multiplete)
1 H de 12,4 a 13 (macizo).

EJEMPLO 15

20 Acido (β -tienil-2'-cromonil-6')-2-propiónico

- a) (β -tienil-2'-cromonil-6')-acetato de metilo (fórmula 49) $C_{16}H_{12}O_4S$ Peso molecular = 300,38

25 Se prepara según el Ejemplo 14 a). Se aísla un sólido blanco. Rendimiento = 93% P. de F. = 111°C.

RMN (CDCl_3) δ (ppm) con relación al TMS

5 H a 3,8 (singulete)

1 H a 6,8 (singulete)

6 H de 7,4 a 8,3 (multiplete)

5

- b) (β -tienil-2'-cromonil-6')-2-metil-2-malonato de etilo (fórmula 50). $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}$ Peso molecular = 400,4.

10

Se prepara según el Ejemplo 13 a), partiendo de (β -tienil-2'-cromonil-6')-acetato de metilo. Se aísla un sólido blanco.

Rendimiento = 60% P. de F. = 95°C.

Análisis Calculado % C 63,00 H 5,03 S 8,00

Encontrado % 62,83 4,92 8,10

15

RMN (CDCl_3) δ (ppm) con relación al TMS.

6 H a 1,35 (triplete $J = 7$ cps)

3 H a 2 (singulete)

4 H a 4,4 (cuartete $J = 7$ cps)

1 H a 6,8 (singulete).

20

6 H de 7,3 a 8,5 (multiplete).

- c) Acido (β -tienil-2'-cromonil-6')-2-propiónico (fórmula 51) $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{SO}_4$ Peso molecular = 300,31.

25

Se prepara según el Ejemplo 13 b), a partir

del compuesto malónico correspondiente. Se aísla un sólido amarillo claro.

Rendimiento = 70% P. de F. = 215-218°C.

Análisis Calculado % C 63,98 H 4,03 S 10,68

5 Encontrado % 64,11 4,12 10,74

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS.

3 H a 1,5 (triplete J = 7 cps)

1 H a 3,95 (cuartete J = 7 cps)

1 H a 7 (singulete)

10 6 H de 7,65 a 8,65 (multiplete)

1 H de 12,4 a 13 (macizo)

EJEMPLO 16

Ácido (p-cloro-fenil-2'-cromonil-6')-2-propiónico

15 - a) (p-cloro-fenil-2'-cromonil-6')-acetato de metilo

(fórmula 52) $C_{18}H_{13}ClO_4$ Peso molecular = 318,5

20 Se lleva a reflujo 6 horas una solución de 105 g (0,344 mol) de ácido (p-cloro-fenil-2-cromonil)-6-acético (Ejemplo 1) en 1.400 ml de metanol anhidro y 70 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se filtra y se deja una noche a -20°C.

25 Se filtra con succión y se recristaliza inmediatamente el sólido en 2.800 ml de metanol. Sólido blanco. Rendimiento = 85%. P. de F. = 135-137°C.

- b) (p-cloro-fenil-2'-cromonil-6')-2-metil-2-malonato de etilo (fórmula 53) $C_{23}H_{21}ClO_6$ Peso molecular = 428,872.

5 Se lleva a 50°C con agitación una suspensión de 3,47 g (0,0725 mol) de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral, en 200 ml de carbonato de etilo y se añaden lentamente 22 g (0,069 mol) de (p-cloro-fenil-2'-cromonil-6')-acetato de metilo.

10 A continuación se lleva a reflujo durante 2 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se añade gota a gota una solución de 23,5 g (0,165 mol) de yoduro de metilo en 68 ml de dimetilformamida. Se agita 48 horas a 20°C. Se separa un abundante precipitado. Se filtra con succión y las aguas madres se llevan hasta sequedad.

15 El sólido y el residuo seco se reúnen, se lava con agua y se extrae con benceno. El benceno se seca y el disolvente se evapora bajo vacío. El residuo sólido amarillento se recrystaliza en éter di-isopropílico. Rendimiento = 75% P. de F. = 140°C.

Análisis	Calculado %	C 64,41	H 4,93	Cl 8,26
	Encontrado %	64,22	4,85	8,15

RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) con relación al TMS

6 H a 1,3 (triplete J = 7 cps)

25 3 H a 2 (singulete)

4 H a 4,3 (cuartete J = 7 cps)
1 H a 6,85 (singulete)
7 H de 7,4 a 8,4 (multiplete)

5 - c) Acido (p-cloro-fenil-2'-cromonil-6')-2-propiónico
(fórmula 54). $C_{18}H_{13}O_4Cl$ Peso molecular = 328,737

10 Se llevã a reflujo durante 6 horas una solución de 22 g (0,07 mol) de (p-cloro-fenil-2'-cromonil-6')-2-metil-2-malonato de etilo en 120 ml de ácido acético cristalizabile y 60 ml de ácido clorhídrido concentrado. Se vierte en agua y se filtra con succión el sólido obtenido.

15 Se le recoge con 1.000 ml de una solución de bicarbonato de sodio al 5%, la solución se lava con benceno, se decanta y acidifica. Se recristaliza en isopropanol o tolueno. Rendimiento = 60% P. de F. = 184-185°C.
Análisis Calculado % C % 65,76 H 3,99 Cl 10,78
Encontrado % 65,91 4,03 10,71

20 RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS
3 H a 1,5 (doblete J = 7 cps)
1 H a 3,95 (cuartete J = 7 cps)
1 H a 7,1 (singulete)
7 H de 7,5 a 8,4 (macizo).
25 1 H de 12,1 a 12,5 (macizo que culmina a 12,3)

EJEMPLO 17

Acido (o-cloro-fenil-2'-cromonil-6')-2-propiónico

- a) (o-cloro-fenil-2'-cromonil-6')-acetato de metilo

(fórmula 55) $C_{18}H_{13}ClO_4$ Peso molecular = 318,5.

5

Se prepara según el Ejemplo 16 a), a partir del ácido (o-cloro-fenil-2-cromonil)-6-acético (Ejemplo 2). Se obtiene un producto aceitoso difícilmente cristalizabile.

10

RMN (CCl_4) δ (ppm) con relación al TMS

5 H a 3,7 (singulete)

1 H a 6,5 (singulete)

7 H de 7,3 a 8,1 (macizo)

15

- b) o-cloro-fenil-2'-cromonil-6')-2-metil-2-malonato de

etilo (fórmula 56) $C_{23}H_{21}ClO_6$ Peso molecular = 428,872.

20

Se prepara según el Ejemplo 16 b) a partir de (o-cloro-fenil-2'-cromonil-6')-acetato de metilo. El producto obtenido es un aceite amarillo difícilmente cristalizabile.

RMN (CCl_4) δ (ppm) con relación al TMS

5 H a 1,2 (triplete J = 7 cps)

3 H a 1,9 (singulete)

25

4 H a 4,2 (cuartete J = 7 cps)

1 H a 6,55 (singulete)
7 H de 7 a 8,3 (macizo)

5 - c) Acido (o-cloro-fenil-2'-cromonil-6')-2-propiónico
(fórmula 57) $C_{18}H_{13}O_4Cl$ Peso molecular = 328,737

10 Se prepara según el Ejemplo 16 c) a partir
de (o-cloro-fenil-2'-cromonil-6')-2-metil-2-malonato de
etilo. Se obtiene un sólido blanco. Rendimiento = 60%
P. de F: = 194-196°C (tolueno).

Análisis	Calculado %	C 65,76	H 3,99	Cl 10,78
	Encontrado %	65,88	4,07	10,62

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

3 H a 1,55 (doblete J = 7 cps)
15 1 H a 4,05 (cuartete J = 7 cps)
1 H a 6,75 (singulete)
7 H de 7 a 8,4 (macizo)
1 H de 12,5 a 13 (macizo que culmina a 12,75)

20 EJEMPLO 18

Acido (dicloro-2'4'fenil)-2-cromonil-6-acético (método B)

Se prepara según el método B por medio de los
compuestos intermedios siguientes:

25 - a) dicloro-2"4"-hidroxi-2'-metoxi-metil-5'-dibenzolilme-

tano (fórmula 58) $C_{17}H_{14}Cl_2O_4$ Peso molecular = 353.

5 En un reactor seco, se colocan 71,5 g (1,49 mol) de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral, 600 ml de benceno seco y 15,7 g (0,745 mol) de dicloro-2,4-benzoato de etilo.

10 Se lleva con agitación a reflujo y se añade en dos horas una solución de 89,4 g (0,496 mol) de hidroxí-2-metoxi-metil-5-acetofenona en 280 ml de benceno seco. Se completa la reacción por un reflujo de 2 horas y se enfría a 30°C.

15 Se añaden 300 ml de etanol y se elimina bajo vacío el azeótropo alcohol-benceno. Se añaden 2.000 ml de ácido acético al 30% y se extrae con benceno. Los extractos se secan y el benceno se elimina bajo vacío.

El residuo sólido se recristaliza en 1.000 ml de una mezcla de alcohol-agua (9:1). Se aísla un sólido amarillo. Rendimiento = 86%. P. de F. = 96-100°C.

20 - b) brómometil-6-(dicloro-2'4'-fenil)-2-cromona (fórmula 59) $C_{16}H_9BrCl_2O_2$ Peso molecular = 384,068.

25 Se lleva a 60-70°C con agitación, durante 3 horas una mezcla de 151 g (0,427 mol) de dicloro-2'',4''-hidroxí-2'-metoxi-metil-5'-dibenzoilmetano, 470 ml de

HBr al 62% y 600 ml de ácido acético cristalizante. Se vierte en agua, se filtra con succión y se recrystaliza el sólido en una mezcla: 1.700 ml de acetona y 270 ml de D.M.F. Rendimiento = 56% P. de F. = 161-162°C (acetona).

5	Análisis	Calculado %	C 49,96	H 2,52	Cl 18,43
		Encontrado %	49,99	2,65	18,39

- c) Cianometil-6-(dicloro-2'4'-fenil)-2-cromona (fórmula 60) $C_{17}H_9Cl_2NO_2$ Peso molecular = 330.

10

Se lleva hasta 85°C una solución de 31,2 g (0,48 mol) de cianuro de potasio al 95% en 250 ml de agua. Se añade en cuatro fracciones cada 20 minutos, una solución de 92 g (0,24 mol) de bromometil-6-(dicloro-2', 4'-fenil)-2-cromona en 3.900 ml de etanol. Se lleva a reflujo 3 horas y se evapora hasta sequedad. El residuo se recoge con 1.000 ml de agua y se filtra con succión. Se recrystaliza en 2.200 ml de una mezcla de EtOH-D.M.F. (10:1). Rendimiento = 52% P. de F. = 190°C.

15

20

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS
2 H a 4,35 (singulete)
1 H a 6,80 (singulete)
6 H de 7,4 a 8,7 (macizo)

25

- d) Acido / (dicloro-2'4'-fenil)-2-cromonil-6-acético

1 (fórmula 61) $C_{17}H_{10}Cl_2O_4$ Peso molecular = 349,16.

5 Se lleva a reflujo durante 3 horas una solución de 10 g (0,03 moles) de cianometil-6-(dicloro-2',4'-fenil)-2-cromona en una mezcla de 25 ml de ácido acético cristalizante, 25 ml de ácido sulfúrico concentrado y 25 ml de agua. Se vierte en agua, se filtra con succión y se recoge en 500 ml de una solución acuosa al 5% de CO_3HNa .

10 Se filtra, acidifica, filtra con succión y recristaliza en 200 ml de una mezcla de agua-ácido acético (12:8). Rendimiento = 62% P. de F. = 213-215°C.

Análisis	Calculado %	C 58,47	H 2,89	Cl 20,31
	Encontrado %	58,48	2,86	20,38

15 RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

2 H a 3,85 (singlete)

1 H a 6,7 (singlete)

6 H de 7,4 a 8,4 (macizo)

1 H de 3 a 4,5 (macizo)

20 EJEMPLO 19

Acido / (dicloro-2'',4''-fenil)-2'-cromonil-6''-2-propiónico

25 - a) / (dicloro-2',4'-fenil)-2-cromonil-6-acetato de metilo (fórmula 62) $C_{18}H_{12}Cl_2O_4$ Peso molecular = 363.

Se lleva a reflujo durante 6 horas una solución de 16,3 g de ácido [(dicloro-2',4'-fenil)-2-cromonil]-6-acético en 200 ml de metanol y 10 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se enfría y filtra con succión el precipitado. Se lava con 500 ml de CO_2HNa al 5% y con agua. Rendimiento = 78% P. de F. = 153°C (EtOH).

5
10 - b) [(dicloro-2'',4''-fenil)-2'-cromonil]-6'-2-metil-2-malonato de etilo (fórmula 63) $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_6$ Peso molecular = 463,317.

Se prepara según el Ejemplo 13 a). Se aísla un sólido blanco. Rendimiento = 65% P. de F. = 110°C (éter di-isopropílico).

15 RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS
6 H a 1,3 (triplete $J = 7$ cps)
3 H a 2 (singulete)
4 H a 4,3 (cuartete $J = 7$ cps)
1 H a 6,7 (singulete)
20 6 H de 7,3 a 8,4 (macizo).

- c) Acido [(dicloro-2'',4''-fenil)2'-cromonil]-6'-2-propiónico (fórmula 64) $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_4$ Peso molecular = 363,19.

25 Se prepara según el Ejemplo 13 b) a partir del

5. [(dióxido-2",4"-fenil)-2'-cromonil-6']-2-metil-2-malona-
to de etilo.

Sólido blanco. Rendimiento = 60% P. de F. =
194-195°C. (tolueno).

5.	Análisis	Calculado %	C 59,52	H 3,33	Cl 19,52
		Encontrado %	59,61	3,30	19,48

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

3 H a 1,5 (doblete J = 7 cps)

1 H a 3,95 (cuartete J = 7 cps)

10 1 H exposición de 3 a 4 (macizo)

1 H a 6,65 (singulete)

6 H de 7 a 8,4 (macizo)

EJEMPLO 20

15 Acido (p-metil-fenil-2-cromonil)-6-acético
(Método B).

Se prepara según el Ejemplo 18 por medio de
los compuestos intermedios siguientes:

20

- a) Hidroxi-2'-metil-4"-metoximetil-5'-dibenzoilmetano
(fórmula 65) $C_{18}H_{18}O_4$ Peso molecular = 298

25

Siguiendo el Ejemplo 18 a), se aísla un sólido
amarillo. Rendimiento = 53%. P. de F. = 87-88°C (éter

di-isopropílico).

- b) (metil-4'-fenil)-2-bromometil-6-cromona (fórmula 66)

$C_{17}H_{13}BrO_2$ Peso molecular = 329

5

Siguiendo el Ejemplo 18 b), se aisla un sólido blanco. Rendimiento = 60%. P. de F. = 197°C. (acetona + D.M.F.)

10 - c) (metil-4'-fenil)-2-cianometil-6-cromona (fórmula 67)

$C_{18}H_{13}NO_2$ Peso molecular = 275.

Siguiendo el Ejemplo 18 c), se obtiene un sólido blanco. Rendimiento = 62%. P. de F. = 197°C. (H_2O + EtOH + DMF).

15

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

3 H a 2,4 (singulete)

2 H a 4,25 (singulete)

1 H a 7 (singulete)

20 7 H de 7,2 a 8,3 (macizo)

- d) Acido (p-metilfenil-2-cromonil)-6-acético (fórmula 68)

$C_{18}H_{14}O_4$ Peso molecular = 294.

25

Siguiendo el Ejemplo 18 d) se aisla un sólido

blanco. Rendimiento = 94% P. de F. = 226-228°C.

Análisis Calculado % C 73,45 H 4,79

Encontrado % 73,22 4,70

RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

- 5 3 H a 2,4 (singulete)
2 H a 3,85 (singulete)
1 H a 7 (singulete)
7 H de 7,2 a 8,4 (macizo)
1 H de 11,7 a 13,3 (masivo expuesto)

10

EJEMPLO 21

Acido (p-metilfenil-2'-cromonil-6)-2-propiónico

- a) (p-metilfenil-2-cromonil)-6-acetato de metilo (fórmula 69) $C_{19}H_{16}O_4$ Peso molecular = 308.

15

Se prepara siguiendo el Ejemplo 19 a). Se aísla un sólido blanco. Rendimiento = 75% P. de F. = 145°C. (MeOH).

20

- b) (p-metilfenil-2'-cromonil)-6'-2-metil-2-malonato de etilo (fórmula 70) $C_{24}H_{24}O_6$ Peso molecular = 408,43.

Si siguiendo el Ejemplo 19 b). Se aísla un sólido amarillo claro Rendimiento = 58% P. de F. = 132°C.

25

RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) con relación al TMS

6 H a 1,3 (triplete J = 7 cps)
3 H a 2 (singulete)
3 H a 2,45 (singulete)
4 H a 4,3 (cuartete J = 7 cps)
5 1 H a 6,8 (singulete)
7 H de 7,2 a 8,4 (macizo).

- c) Acido [(p-metilfenil-2'-cromonil)-6'7-2-propiónico
(fórmula 71) $C_{19}H_{16}O_4$ Peso molecular = 308,32.

10

Según el Ejemplo 19 c), se aísla un sólido
blanco. Rendimiento = 58% P. de F. = 196-198°C.

Análisis	Calculado %	C 74,01	H 5,23
	Encontrado %	73,87	5,26

15 RMN (DMSO d_6) δ (ppm) con relación al TMS

3 H a 1,55 (doblete J = 7 cps)
3 H a 2,40 (singulete)
1 H a 3,95 (cuartete J = 7 cps)
1 H a 7 (singulete)
20 7 H de 7,2 a 8,4 (macizo).

EJEMPLO 22

Acido (flavonil-6')-2-propiónico

25 - a) (Flavonil-6')-2-metil-2-malonato de etilo (fórmula
72) $C_{23}H_{22}O_6$ Peso molecular = 394,41.

Según el Ejemplo 13 y a partir del flavonil-6-acetato de metilo, se aisló un producto blanco. Rendimiento = 84% P. de F. = 99-100°C (éter di-isopropílico)

5 RMN (CDCl_3) δ (ppm) con relación al TMS
6 H a 0,9 (triplete $J = 7$ cps)
3 H a 1,6 (singulete)
4 H a 3,9 (cuartete $J = 7$ cps)
1 H a 6,4 (singulete)
10 8 H de 7,2 a 8,1 (multiplete)

- b) Acido(flavonil-6')-2-propiónico (fórmula 73)

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$ Peso molecular = 294,29.

15 Según el Ejemplo 13 b), se aísla un sólido blanco. Rendimiento = 80% P. de F. = 228°C (ACOH)

Análisis	Calculado %	C 73,46	H 4,79
	Encontrado %	73,36	4,92

20 RMN ($\text{DMSO } d_6$) δ (ppm) con relación al TMS
3 H a 1,6 (doblete $J = 7$ cps)
2 H de 3,5 a 4,4 (cuartete $J = 7$ cps sobre macizo)
1 H a 7,1 (singulete)
8 H de 7,4 a 8,4 (multiplete)

25

EJEMPLO 23

(Flavonil-6')-2-propionato de β -dietilamino-etilo,
oxalato ácido (fórmula 74).

5 Se disuelven 2,95 g (0,01 mol) de ácido fla-
vonil-6-propiónico en 200 ml de alcohol y se añade gota
a gota una solución alcohólica de 0,56 g (0,01 mol) de
potasa en alcohol. El alcohol se evapora bajo vacío y se
dispersa el residuo en 50 ml de acetona. Se añaden enton-
ces 1,35 g (0,01 mol) de β -cloro-trietilaminá en solu-
10 ción en 4 ml de acetona. Se lleva a reflujo durante 3 ho-
ras y se evapora la acetona. El residuo pastoso se reco-
ge en cloroformo y agua. La fase orgánica se lava con bi-
carbonato de sodio al 5% y agua. Se seca sobre sulfato
de sodio y se evaporan los disolventes. El residuo acei-
15 toso se recoge en 50 ml de metanol y se salifica con áci-
do oxálico. Se obtiene con un rendimiento del 70% un só-
lido blanco. P. de F. = 150-153°C (etanol).

Análisis	Calculado %	C 63,69	H 6,20	N 2,97
	Encontrado %	63,68	6,15	3,03

20

EJEMPLO 24

(Fenil-2'-cromonil-6')-2-propionato de etilo (fórmula 75)

$C_{20}H_{18}O_4$ Peso molecular = 322,34.

25

Se lleva a reflujo durante 7 horas una mezcla

5 de 20 g (0,68 mol) de ácido (flavonil-6')-2-propiónico, 28 ml de ácido sulfúrico concentrado y 1.000 ml de etanol anhidro. Se vierte en agua y se extrae varias veces con éter. Los extractos etéreos se lavan con bicarbonato de sodio al 5%, se secan y evaporan hasta sequedad. El aceite residual cristaliza. Rendimiento = 98% P. de F. = 74-76°C (éter di-isopropílico).

Análisis	Calculado %	C 74,52	H 5,63
	Encontrado %	74,35	5,75

10

EJEMPLO 25

(Fenil-2'-cromonil-6')-2-propionato de propilo (fórmula 76) $C_{21}H_{20}O_4$ Peso molecular = 336,37.

15

Se prepara según el Ejemplo 24 por esterificación del ácido (flavonil-6')-2-propiónico con propanol normal. Rendimiento = 55%. P. de F. = 59-61°C (hexano).

Análisis	Calculado %	C 74,98	H 6,00
	Encontrado %	75,26	5,89

20

EJEMPLO 26

(Fenil-2'-cromonil-6')-2-propionato de isopropilo (fórmula 77) $C_{21}H_{20}O_4$ Peso molecular = 336,37.

25

Se prepara según el Ejemplo 24 por esterifi-

cación del ácido (flavonil-6')-2-propiónico con isopropanol.

Rendimiento = 80% P. de F. = 78-80°C (éter di-isopropílico).

5	Análisis	Calculado %	C 74,98	H 6,00
		Encontrado %	74,64	5,97

EJEMPLO 27

10 (Fenil-2'-cromonil-6')-2-propionato de butilo (fórmula 78) $C_{22}H_{22}O_4$ Peso molecular = 350,40.

Según el Ejemplo 24, se aísla un producto blanco. Rendimiento = 80% P. de F. = 44-46°C (hexano)

15	Análisis	Calculado %	C 75,40	H. 6,33
		Encontrado %	75,22	6,35

EJEMPLO 28

20 (Fenil-2'-cromonil-6')-2-propionato de β -hidroxi-etilo monohidratado (fórmula 79) $C_{20}H_{20}O_6$ Peso molecular = 356,36.

25 Se lleva a reflujo durante 4 horas en un matraz de fondo redondo provisto de un DEAN-STARK, una mezcla de 11,8 g (0,04 mol) de ácido (flavonil-6')-2-propiónico, 100 ml de benceno, 100 ml de etilenglicol y 1,35 g

de ácido p-toluensulfónico. Se vierte en agua. Se decanta un aceite y se cristaliza en forma de un producto blanco. Rendimiento = 90%. P. de F. = 79-83°C. Hexano-ACOEt (10:6)7.

5	Análisis	Calculado %	C 67,40	H 5,66
		Encontrado %	67,22	5,52

EJEMPLO 29

10 (α -tienil-2'-cromonil-6')-2-propionato de metilo (fórmula 80) $C_{17}H_{14}SO_4$ Peso molecular = 314,34.

Se prepara siguiendo el Ejemplo 24 por esterificación sulfúrica del ácido del Ejemplo 13 con metanol. Rendimiento = 80% P. de F. = 96-98°C (ACOEt).

15	Análisis	Calculado %	C 64,96	H 4,49	S 10,20
		Encontrado %	65,24	4,27	10,28

EJEMPLO 30

20 (β -tienil-2'-cromonil-6')-2-propionato de metilo (fórmula 81) $C_{17}H_{14}SO_4$ Peso molecular = 314,34.

Se prepara según el Ejemplo 24 por esterificación sulfúrica del ácido del Ejemplo 15 con metanol. Rendimiento = 85% P. de F. = 95-98°C (éter di-isopropílico).

25

Análisis	Calculado %	C 64,95	H 4,49	S 10,20
	Encontrado %	65,10	4,47	10,20

EJEMPLO 31

5 (α -tienil-2'-cromonil-6')-2-propionato de propilo
 (fórmula 82) $C_{19}H_{18}O_4S$ Peso molecular = 342,33.

Se prepara siguiendo el Ejemplo 25 a partir del ácido del Ejemplo 13. Se aísla un sólido blanco. Rendimiento = 90%. P. de F. = 48-52°C.

10

Análisis	Calculado %	C 66,66	H 5,29	S 9,36
	Encontrado %	66,47	5,27	9,40

EJEMPLO 32

15 (α -tienil-2'-cromonil-6')-2-propionato de β -morfolino-
etilo oxalato ácido (fórmula 83) $C_{24}H_{25}NO_9S$ Peso molecu-
 lar = 503,5.

Se lleva a reflujo durante 30 minutos una mezcla de 12 g (0,04 mol) de ácido (α -tienil-2'-cromonil-6')-2-propiónico, 2,55 g (0,04 mol) de potasa y 500 ml de metanol. El disolvente se lleva hasta sequedad bajo vacío y el residuo pulverulento se recoge con 50 ml de metilisobutilcetona y 10,5 g (0,07 mol) de cloroetil-
 morfolina recientemente destilada. La mezcla se lleva a

25

reflujo durante 8 horas y se filtran los minerales.

Se evapora bajo vacío la MIBK y se salifica inmediatamente el residuo aceitoso con ácido oxálico en acetona. Se purifica la sal obtenida por recristalización en acetona-agua (6:1).

Rendimiento = 70% P. de F. = 167-170°C

(EtOH)

Análisis	Calculado %	C 57,25	H 5,00	N 2,78	S 6,36
	Encontrado %	57,27	4,97	2,71	6,01

EJEMPLO 33

Acido ((fenoxi-2'-fenil)-2-cromonil-6-acético (Método B)

Se prepara según el Ejemplo 18 por medio de los compuestos intermedios siguientes:

- a) Hidroxi-2'-fenoxi-2"-metoximetil-5'-dibenzoilmetano (fórmula 84) $C_{23}H_{20}O_5$ Peso molecular = 376,39.

20 Siguiendo el Ejemplo 18 a), se aisla un sólido amarillo. Rendimiento 75%. P. de F. = 94°C. (éter di-isopropílico).

- b) (Fenoxi-2'-fenil)-2-bromometil-6-cromona (fórmula 85) $C_{22}H_{15}BrO_3$ Peso molecular = 407,25.

Siguiendo el Ejemplo 18 b), se aisla un sólido blanco. Rendimiento = 71%. P. de F. = 145°C (acetona).

- 5 - c) (Fenoxi-2'-fenil)-2-cianometil-6-cromona (fórmula 86) $C_{23}H_{15}NO_3$ Peso molecular = 353,35.

Siguiendo el Ejemplo 18 c), se aisla un sólido blanco. Rendimiento = 38% P. de F. = 138°C (etanol).

10

- d) Acido [(fenoxi-2'-fenil)-2-cromonil]-6-acético (fórmula 87) $C_{23}H_{16}O_5$ Peso molecular = 372,36.

15 Siguiendo el Ejemplo 18 d), se aisla un sólido blanco. Rendimiento = 63%. P. de F. = 172°C (etanol).

RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) con relación al TMS

2 H a 3,8 (singulete)

1 H de 5,2 a 5,5 (macizo expuesto)

13 H de 6,9 a 8,3 (macizo)

20

EJEMPLO 34

Acido [(fenoxi-2'-fenil)-2'-cromonil-6']-2-propiónico

- a) [(fenoxi-2'-fenil)-2-cromonil]-6-acetato de metilo

(fórmula 88) $C_{24}H_{18}O_5$ Peso molecular = 386,38.

25

Se prepara siguiendo el Ejemplo 19 a), se

aisla un sólido blanco. Rendimiento = 65%. P. de F. = 125°C (metanol).

5 - b) [(fenoxi-2"-fenil)-2'-cromonil-6'7-2-metil-2-malona-
to de etilo (fórmula 89) $C_{29}H_{26}O_7$ Peso molecular =
486,50.

10 Se prepara siguiendo el Ejemplo 19 b), se
aisla un aceite pardo que no se puede cristalizar. Rendimiento = 58%.

RMN ($CDCl_3$) δ (ppm) con relación al TMS
6 H a 1,3 (triplete J = 7 cps)
3 H a 1,9 (singulete)
4 H a 4,2 (cuartete J = 7 cps)
15 13 H de 6,8 a 8,1 (macizo)

- c) Acido [(fenoxi-2"-fenil)-2'-cromonil-6'7-2-propióni-
co (fórmula 90) $C_{24}H_{18}O_5$ Peso molecular = 386,38.

20 Según el Ejemplo 19 c), se aisla un sólido
blanco. Rendimiento = 50% P. de F. = 175-178°C (isopropanol).

RMN ($DMSO-d_6$) δ (ppm) con relación al TMS
3 H a 1,55 (doblete J = 7 cps)
25 2 H de 3,8 a 4,2 (cuadruplete J = 7 cps sobre macizo)

13 H de 6,9 a 8,2 (masivo)

Análisis Calculado % C 74,60 H 4,69

Encontrado % 74,35 4,51

5

EJEMPLO 35

Acido ((trifluorometil-3"-fenil)-2'-cromonil-6'7-2-pro-
piónico

- a) ((trifluorometil-3'-fenil)-2-cromonil-6'7-2-acetato de
metilo (fórmula 91) $C_{19}H_{13}F_3O_4$ Peso molecular = 361.

10

Se prepara siguiendo el Ejemplo 19 a) por es-
terificación sulfúrica del ácido (m-trifluorometil-fenil-2-
-cromonil)-6-acético. Rendimiento = 83%. P. de F. = 140°C
(MeOH).

15

RMN (DMSO d_6) \int (ppm) con relación al TMS

3 H a 3,30 (singulete)

2 H a 3,40 (singulete)

1 H a 6,65 (singulete)

7 H de 7,20 a 8,00 (multiplete)

20

- b) ((trifluorometil-3"-fenil)-2'-cromonil-6'7-2-metil-
-2-malonato de etilo (fórmula 92) $C_{24}H_{21}F_3O_6$ Peso mole-
cular = 462,41

25

Se prepara siguiendo el Ejemplo 19 b), se ais-

1a un sólido blanco. Rendimiento = 64%. P. de F. = 82-83°C. (éter di-isopropílico).

RMN (CCl₄) δ (ppm) con relación al TMS

6 H a 1,3 (triplete J = 7 cps)

5 3 H a 1,9 (singulete)

4 H a 4,2 (cuártete J = 7 cps)

1 H a 6,8 (singulete)

7 H de 7,3 a 8,3 (multiplete)

10 - c) Acido [(trifluorometil-3"-fenil)-2'-cromonil-6'7'-2-propiónico (fórmula 93) C₁₉H₁₃O₄F₃ Peso molecular = 362,19.

15 Según el Ejemplo 19 c), se aísla un sólido blanco. Rendimiento = 60% P. de F. 171-173°C (tolueno)

Análisis Calculado % C 63,00 H 3,62 F 15,74

Encontrado % 63,16 3,56 15,82

RMN (DMSO d₆) δ (ppm) con relación a TMS

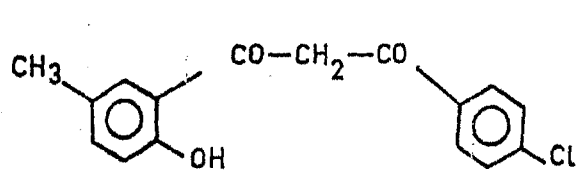
3 H a 1,6 (doblete J = 7 cps)

20 2 H de 3,4 a 4,4 (cuartete J = 7 cps)

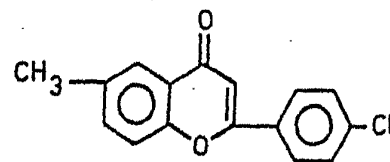
1 H a 7,3 (singulete)

7 H de 7,8 a 8,6 (multiplete)

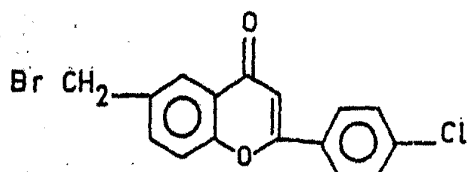
25



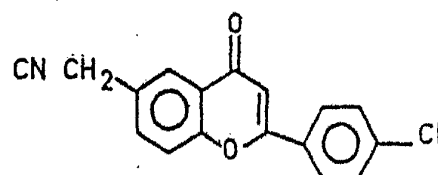
Fórmula 1



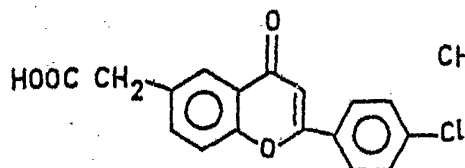
Fórmula 2



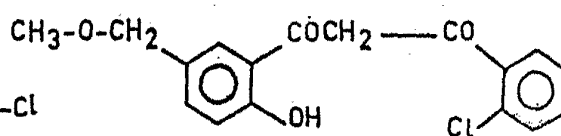
Fórmula 3



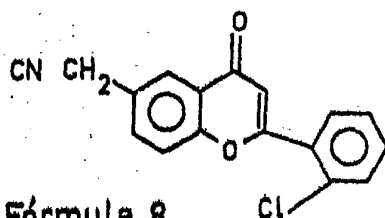
Fórmula 4



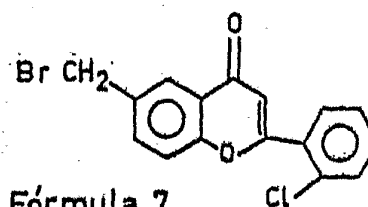
Fórmula 5



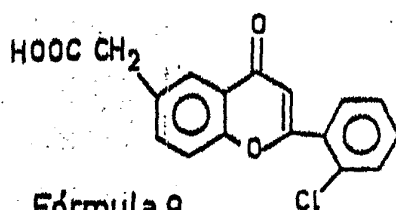
Fórmula 6



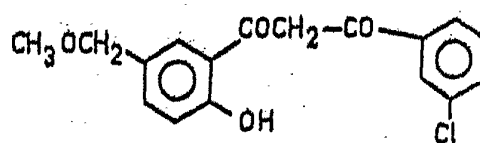
Fórmula 8



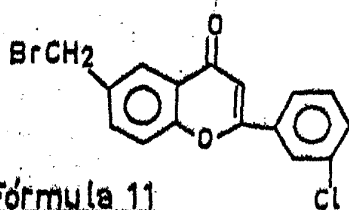
Fórmula 7



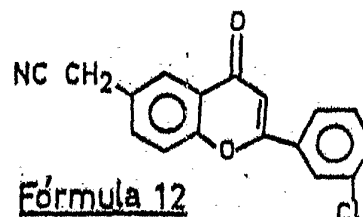
Fórmula 9



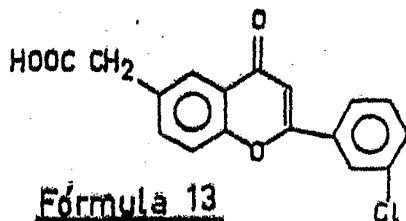
Fórmula 10



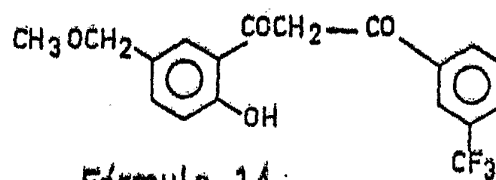
Fórmula 11



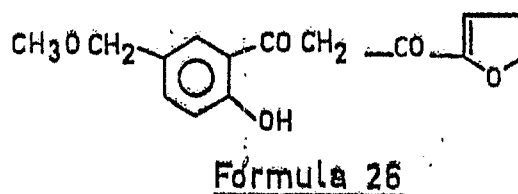
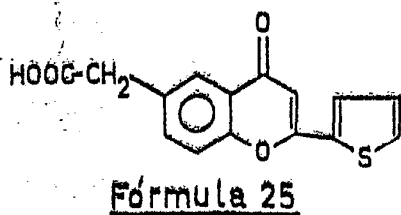
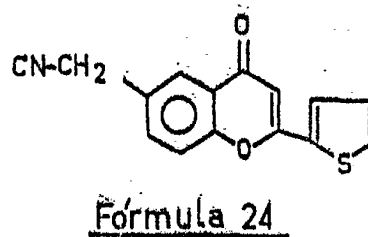
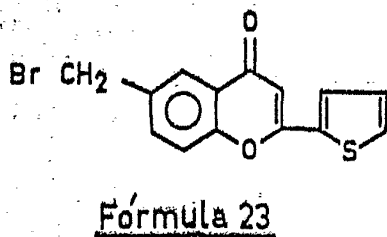
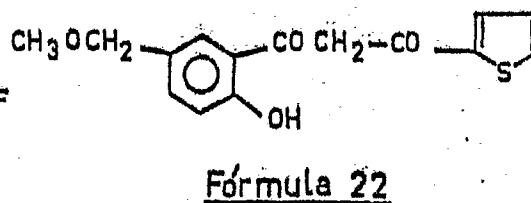
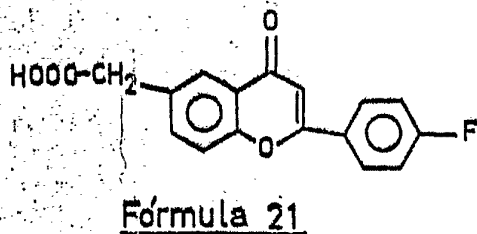
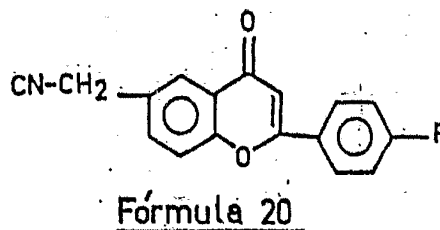
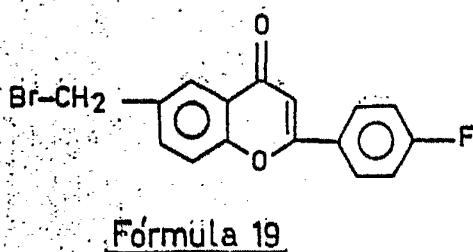
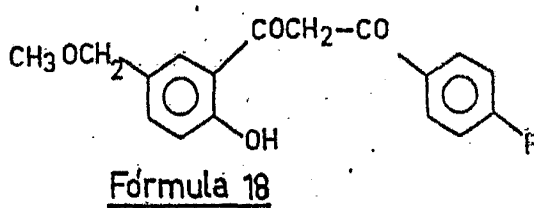
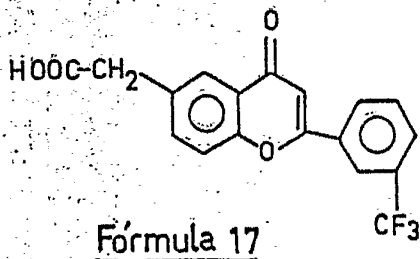
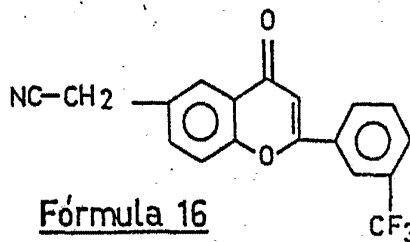
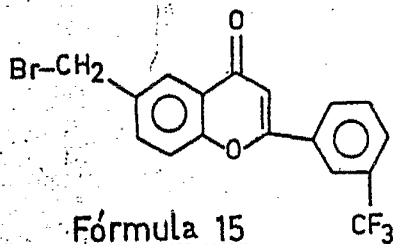
Fórmula 12

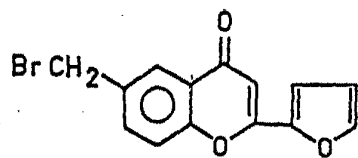


Fórmula 13

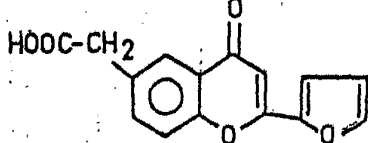


Fórmula 14

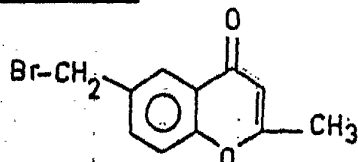




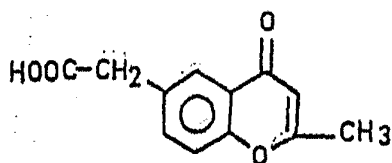
Fórmula 27



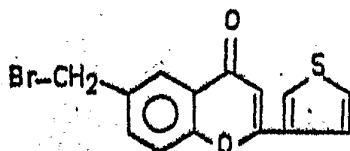
Fórmula 29



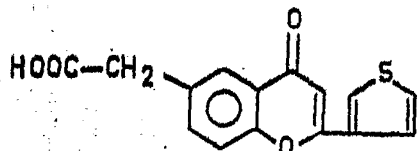
Fórmula 31



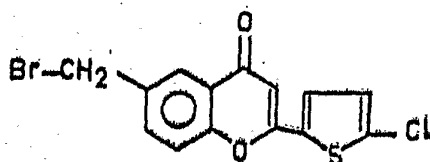
Fórmula 33



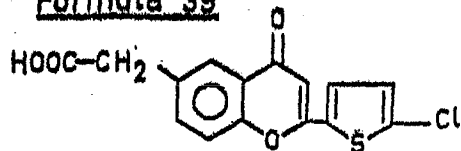
Fórmula 35



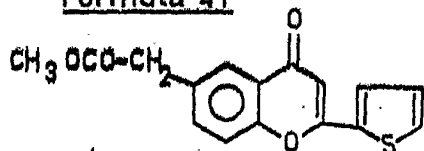
Fórmula 37



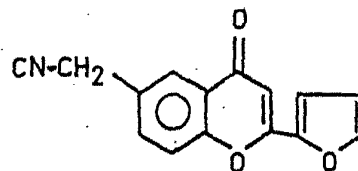
Fórmula 39



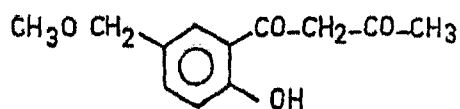
Fórmula 41



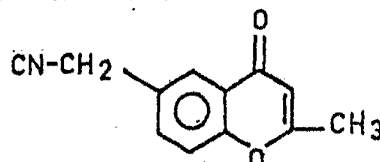
Fórmula 43



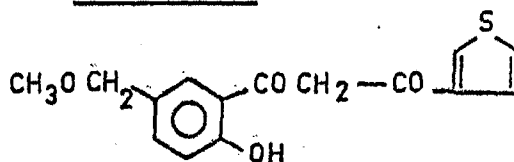
Fórmula 28



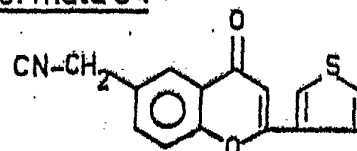
Fórmula 30



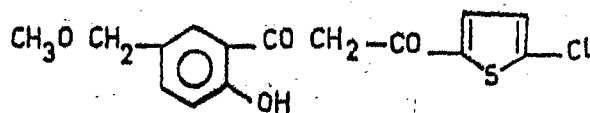
Fórmula 32



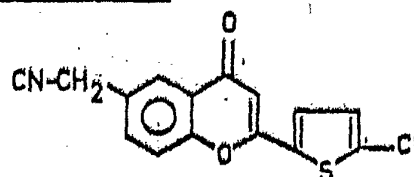
Fórmula 34



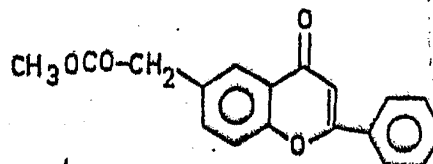
Fórmula 36



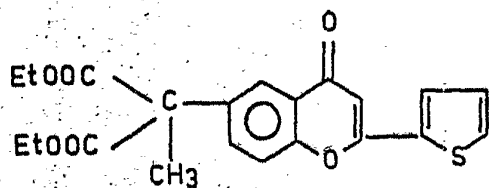
Fórmula 38



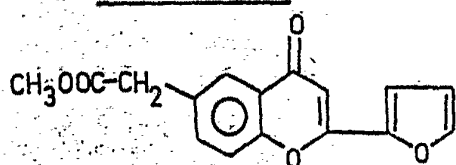
Fórmula 40



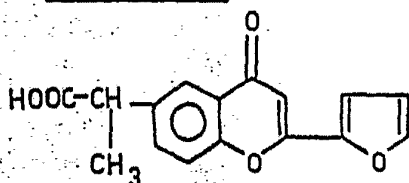
Fórmula 42



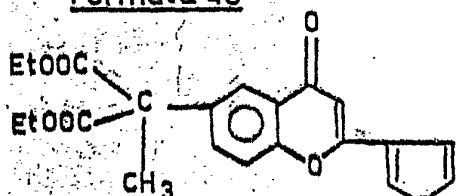
Fórmula 44



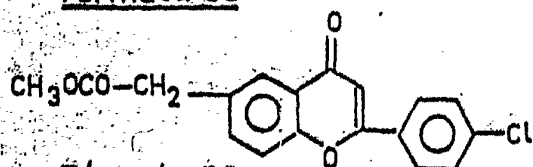
Fórmula 46



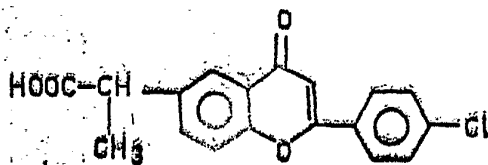
Fórmula 48



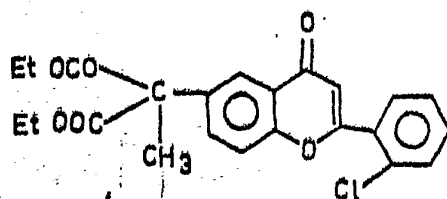
Fórmula 50



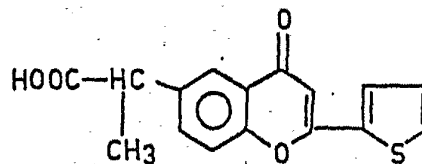
Fórmula 52



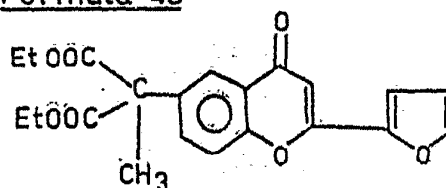
Fórmula 54



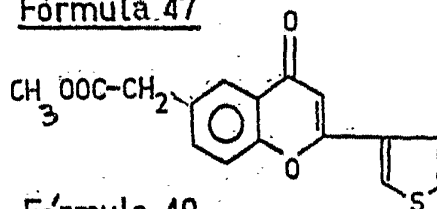
Fórmula 56



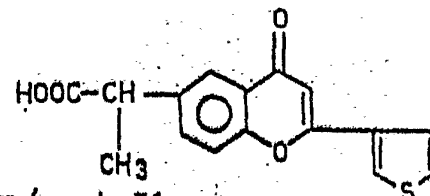
Fórmula 45



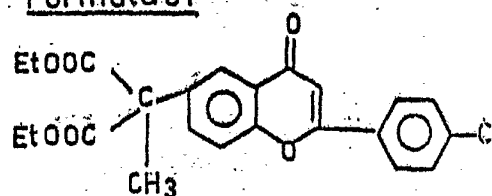
Fórmula 47



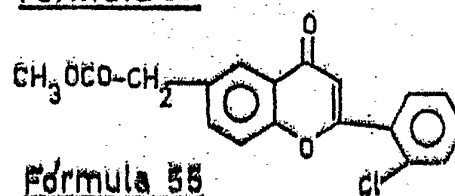
Fórmula 49



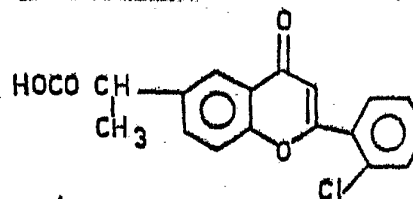
Fórmula 51



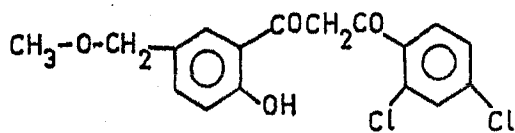
Fórmula 53



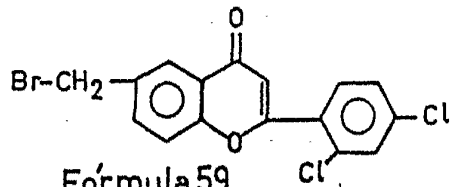
Fórmula 55



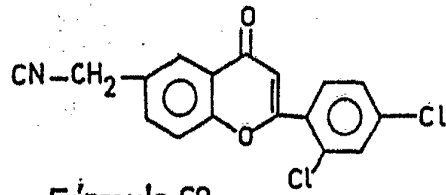
Fórmula 57



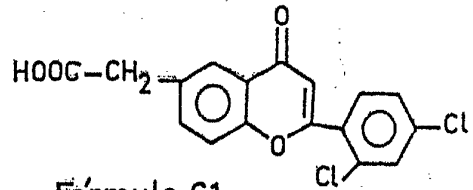
Fórmula 58



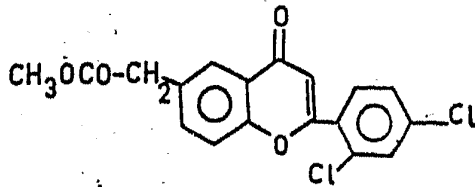
Fórmula 59



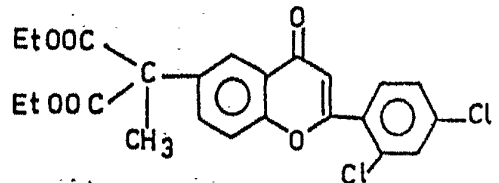
Fórmula 60



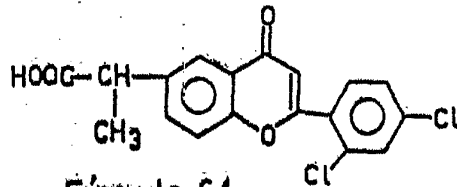
Fórmula 61



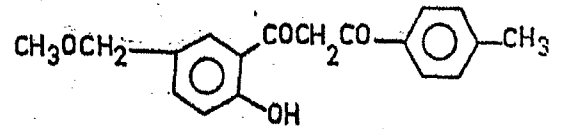
Fórmula 62



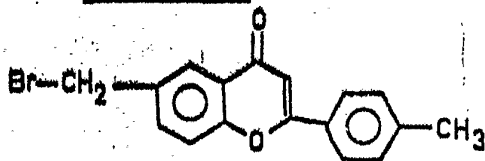
Fórmula 63



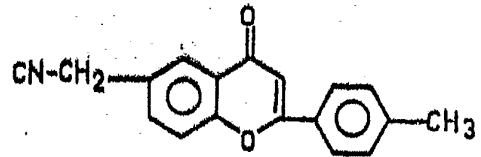
Fórmula 64



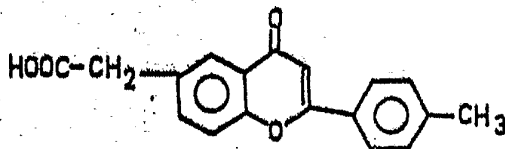
Fórmula 65



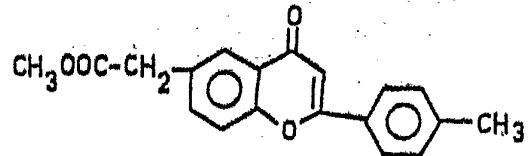
Fórmula 66



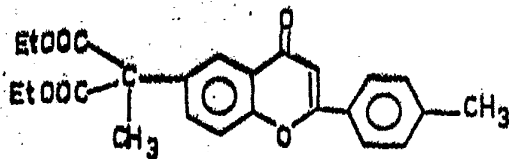
Fórmula 67



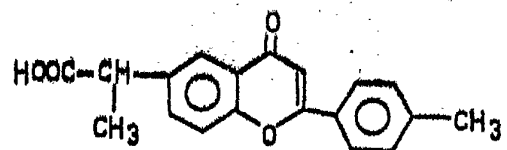
Fórmula 68



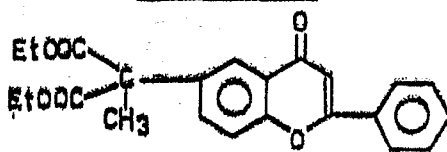
Fórmula 69



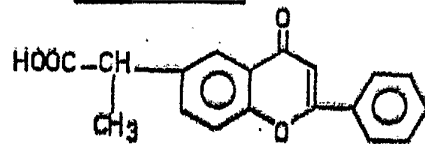
Fórmula 70



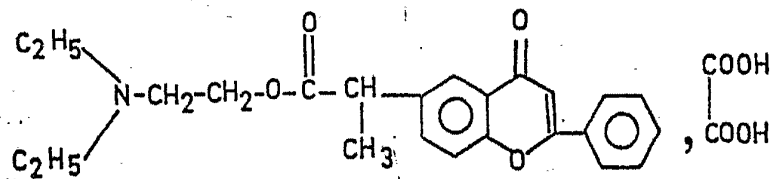
Fórmula 71



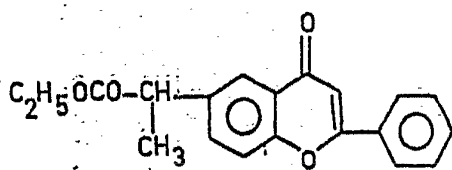
Fórmula 72



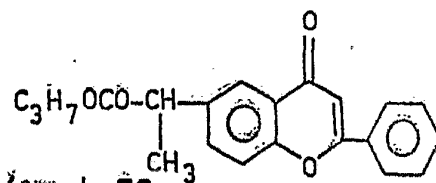
Fórmula 73



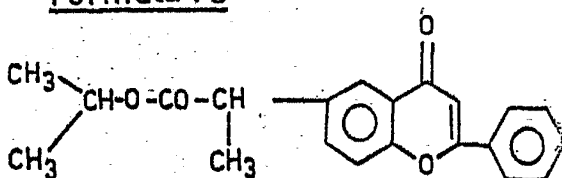
Fórmula 74



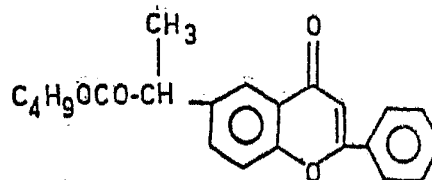
Fórmula 75



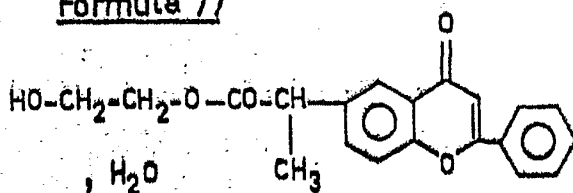
Fórmula 76



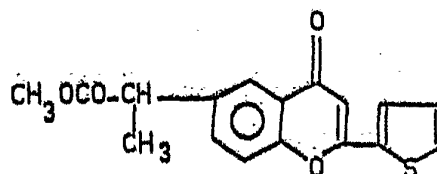
Fórmula 77



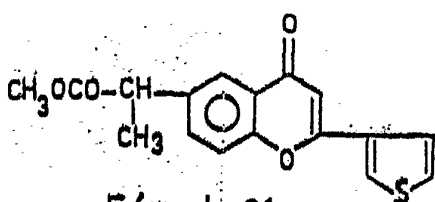
Fórmula 78



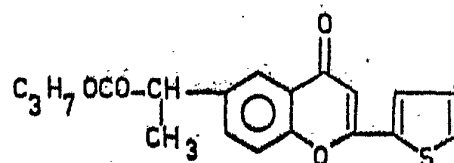
Fórmula 79



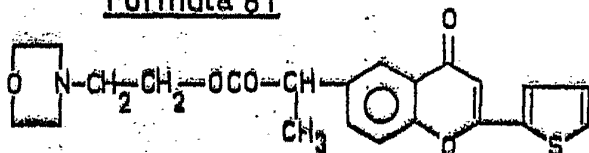
Fórmula 80



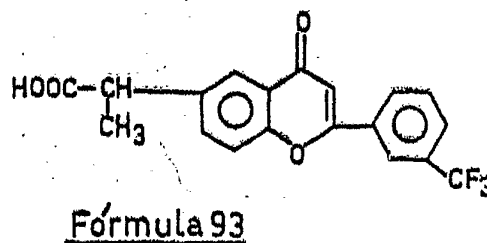
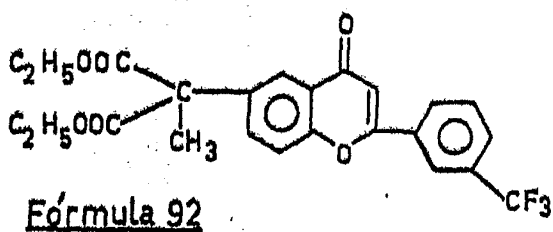
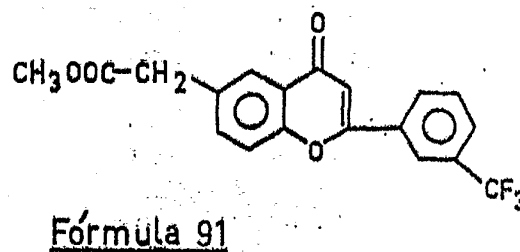
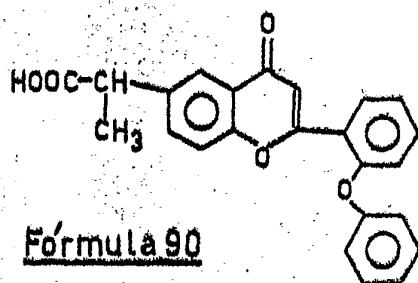
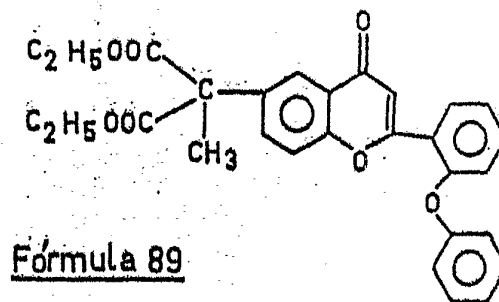
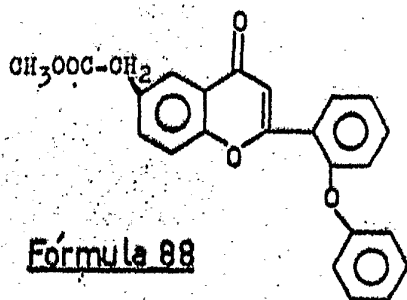
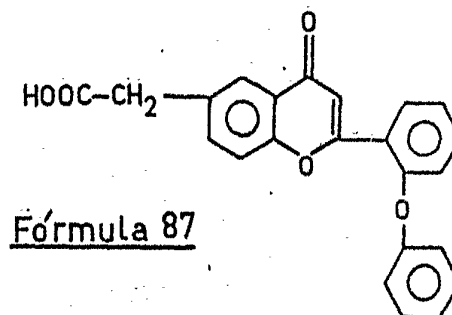
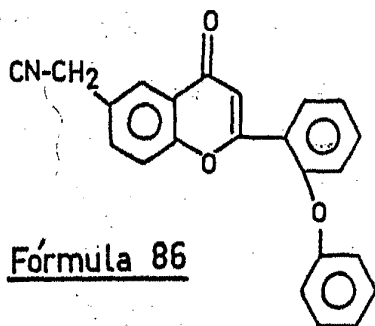
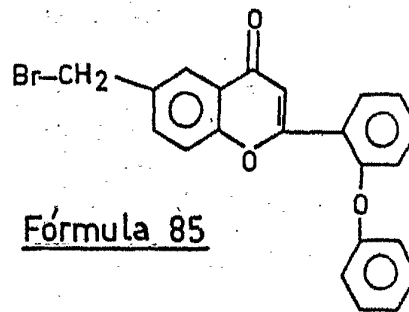
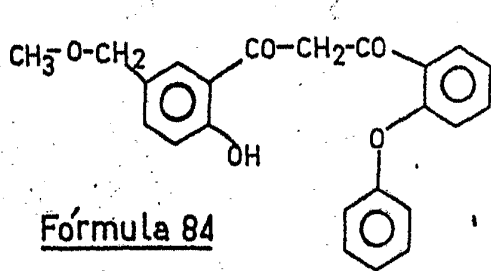
Fórmula 81



Fórmula 82



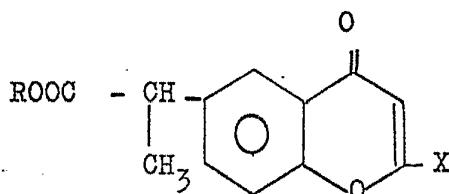
Fórmula 83



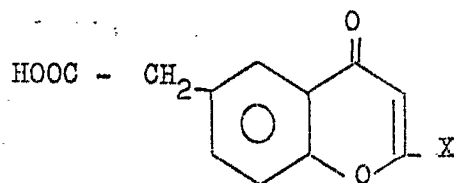
REIVINDICACIONES

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:

1.^a.- Procedimiento de preparación de ácidos propiónicos sustituidos por un radical cromonilo y sus ésteres representados por la fórmula:



15 en la cual X es un radical fenilo, fenilo sustituido - por al menos un halógeno, un radical alcoholo inferior, trihalogenometilo, ariloxi - furilo o tienilo; y R es hidrógeno, alcoholo, ω-hidroxic alcoholo inferior, dialcoholamino-
20 alcoholo inferior o morfolinoetilo; caracterizado porque comprende las siguientes etapas: 1) preparar productos intermedios de la fórmula general:



en la cual X tienen los mismos significados anteriormente descritos, salvo que X es el radical fenilo, para lo cual se condensa la metil-5-hidroxi-2-acetofenona con un carboxilato de etilo de fórmula H_2C_2OCO-X , en la cual X tiene

5 los mismos significados que se han descrito anteriormente, en presencia de hidruro de sodio, se cicliza el dibenzoilmetano obtenido a la cromona correspondiente por un tratamiento ácido, se transforma a continuación el radical metil-5 en carboximetilo correspondiente por bromación con

10 la N-bromosuccinimida, y luego se procede a un tratamiento con un cianuro alcalino y a una hidrólisis ácida; 2) los ácidos acéticos de fórmula II así obtenidos se esterilizan con metanol, se transforma el éster metílico en el malonato de etilo correspondiente por tratamiento con carbonato

15 de etilo e hidruro de sodio, se alcoholiza el carbanión con yoduro de metilo en dimetilformamida y luego se procede a la hidrólisis ácida y a la descarboxilación del ácido malónico para obtener el ácido propiónico de fórmula I ($R = H$), que si se desea, se transforma en sus ésteres, por reacción

20 con un alcohol de fórmula ROH, en donde R es como se ha definido anteriormente excepto H, o por reacción de la sal de sodio o de potasio de dicho ácido con un halogenuro de alcoholo.

2a.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS
PROPIONICOS SUSTITUIDOS POR UN RADICAL CROMONILO Y SUS
ESTERES.

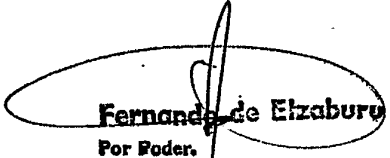
Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y para los fines que se han especificado.

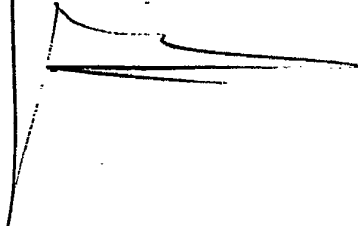
5 Esta Memoria consta de sesenta y ocho hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19.ABR.1977

P.A.

10


Fernando de Elzaburu
Por Poder.



15

20

25