

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	145180	12	A1
	21	FECHA DE PRESENTACION	23.9.76		

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(32) PAIS
(31) NUMERO		
39041/75	23.9.75	británicas
39042/75	23.9.75	
4321/76	4.2.76	
24450/76	12.6.76	

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
	e07D//A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NITROCUMARINA.

(71) SOLICITANTE (S)

BEECHAM GROUP LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, Inglaterra.

(72) INVENTOR (ES)

Derek Richard BUCKLE y Harry SMITH ambos de nacionalidad británica.

(73) TITULAR (ES)

El mismo solicitante

(74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

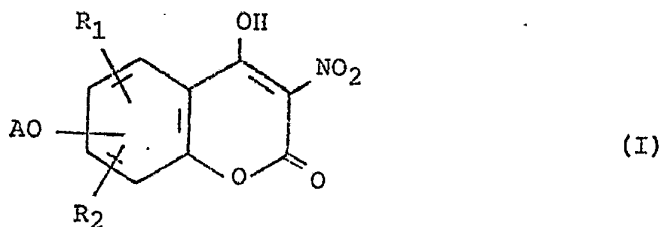
1 Esta invención se refiere a ciertos nuevos derivados
de nitroumarina, a métodos para la preparación de estos de-
rivados y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 Es sabido que algunos tipos de células son activadas
por las combinaciones anticuerpo-antígeno y liberan sustan-
cias con respuesta alérgica mediata. Se ha informado que la
SRS-A (la sustancia de reacción lenta de la anafilaxis) libe-
rada de tales células que han sido activadas por combinacio-
nes anticuerpo-antígeno desempeña un importante papel en el
10 desarrollo de fenómenos alérgicos y asmáticos.

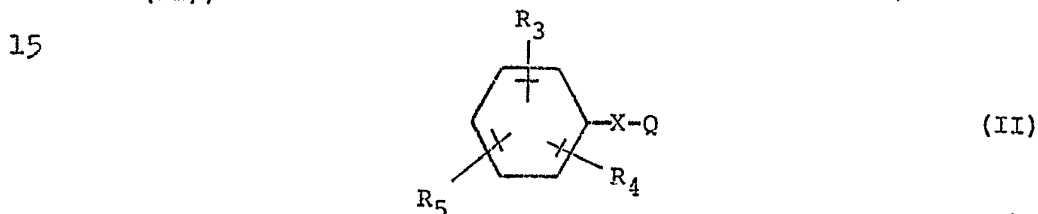
 En la publicación de patente de Alemania Occidental
nº2.418.344 hemos descrito que ciertas nitroumarinas poseen
una actividad útil ya que inhiben la liberación de sustancias
mediadoras de las células que han sido activadas por el tipo
15 de combinación anticuerpo-antígeno antes descrito. Ahora
hemos descubierto que los derivados de nitroumarina de fór-
mula (I) dada más adelante poseen actividad útil en los mamí-
feros ya que inhiben la acción de la SRS-A y además protegen
contra la liberación anticuerpo-antígeno de SRS-A y otros me-
20 diadores de la respuesta alérgica. Por lo tanto, estos compues-
tos son útiles en la profilaxis y tratamiento de las enferme-
dades en las que las sustancias mediadoras alérgicas controlan
los síntomas, por ejemplo asma bronquial, rinitis, fiebre del
heno, eczema alérgico, etc.

25 De acuerdo con esta invención, se proporciona una ni-

1 trocumarina de fórmula (I):



10 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R_1 y R_2 representan cada uno de ellos hidrógeno o alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior o bien R_1 y R_2 cuando se encuentran en átomos de carbono adyacentes unidos pueden representar un grupo 1,4-buta-1,3-dienileno o un grupo alquileno conteniendo de 3 a 5 átomos de carbono inclusive. A representa un sustituyente de fórmula (II);



20 que ocupa las posiciones 6 o 7 del núcleo de nitrocumarina, donde X es oxígeno o un grupo metileno y Q representa un grupo alquileno lineal que contiene de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, donde un grupo metileno dentro del grupo Q, distinto de un grupo metileno covalentemente combinado a un oxígeno etéreo, está opcionalmente sustituido con hidroxilo y R_3 , R_4

25

1

y R₅ representan cada uno de ellos hidrógeno, halógeno, ni-
tro, hidroxí, ciano, carboxilo, amino, alquilo inferior,

5

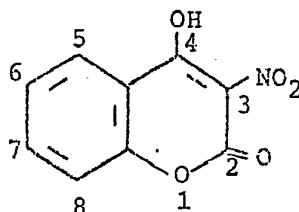
alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior,
alcoxi(inferior)carbonilo, acilo inferior, aciloxi inferior,
mono- y di-alquil(inferior)amino, mono- y di-acil(inferior)-
amino, fenilo, alquil(inferior)fenilo, fenoxicarbonilo, bencil
oxicarbonilo o dos cualesquiera de los radicales R₃, R₄ o R₅,
cuando se encuentran sobre átomos de carbono adyacentes, re-
presentan juntos un grupo alquileno que contiene de 3 a 5 áto-
mos de carbono inclusive o un grupo 1,4-buta-1,3-dienileno.

10

Cuando se utilizan aquí, los términos alquilo infe-
rior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior
y acilo inferior significan estos grupos conteniendo de 1 a 6
átomos de carbono inclusive.

15

La expresión núcleo de nitrocumarina utilizada aquí
significa un grupo de fórmula (III):



(III)

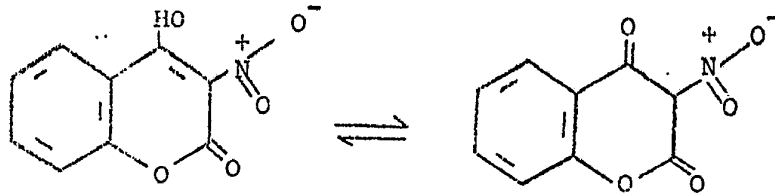
20

y las posiciones indicadas por un número en la nitrocumarina
son las que figuran en la figura anterior.

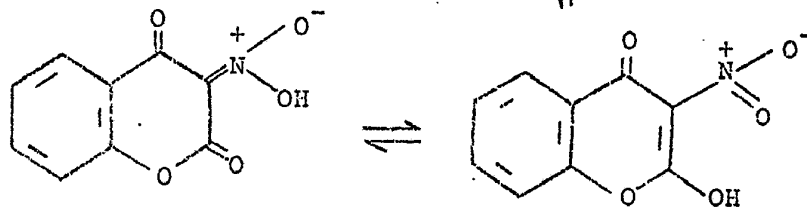
25

Las nitrocumarinas de fórmula (I) pueden existir en
diversas formas tautoméricas:

1



5



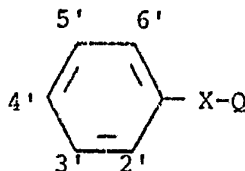
10

ys sobreentendiendo que siempre que en esta memoria nos refiramos a estas nitrocumarinas, también incluimos las formas tautoméricas de estos compuestos.

15

Cuando nos referimos aquí al "anillo fenílico del sustituyente A", esto significa el anillo fenílico mostrado en la fórmula (II) llevando los sustituyentes R_3 , R_4 y R_5 en las posiciones a que se refiere el número en el anillo fenílico del sustituyente A, como se indica a continuación:

20



25

Son ejemplos de sustituyentes alquilo inferior adecuados comprendidos dentro de las definiciones de R_1 a R_5 los

1 grupos metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso y terc-butilo.

5 Son ejemplos de grupos alquenilo inferior adecuados representados por R_1 a R_5 el 2-propenilo, 2- y 3-butenilo, 2-, 3- y 4-pentenilo, 2-, 3-, 4- y 5-hexenilo, 1- y 2-metil-2-propenilo, 1-, 2- y 3-metil-2- y 3-butenilo, 1-, 2-, 3- y 4-metil-2-, 3- y 4-pentenilo, 1- y 2-etil-2-propenilo; 1-, 2- y 3-etil-2- y 3-butenilo.

10 Son ejemplos de grupos alquinilo inferior adecuados representados por R_1 a R_5 el 2-propinilo; 2- y 3-butenilo; 2-, 3- y 4-pentinilo; 2-, 3-, 4- y 5-hexinilo; 1- y 2-metil-2-propinilo; 1-, 2- y 3-metil-2- y 3-butinilo; 1-, 2-, 3- y 4-metil-2-, 3- y 4-pentinilo; 1- y 2-etil-2-propenilo; 1-, 2- y 3-etil-2- y 3-butinilo.

15 Son ejemplos de sustituyentes alcoxi inferior adecuados comprendidos dentro de las definiciones de R_1 a R_5 el metoxi, etoxi, n- e iso-propoxi, n-, iso- y terc-butoxi. Son ejemplos de grupos acilo inferior adecuados incluidos dentro de la definición de R_3 a R_5 el acetilo, propionilo, n e iso-butirilo. Son ejemplos de sustituyentes aciloxi inferior incluidos dentro de la definición de R_3 a R_5 el metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n- e iso-propoxicarbonilo, n- e iso-butoxi carbonilo. Estos ejemplos anteriormente mencionados de grupos alquilo inferior y acilo inferior también son adecuados como
20
25 ejemplos de los grupos alquilo inferior y acilo inferior con-

1 tenidos en los sustituyentes mono- y di-alquil(inferior) y
 acil(inferior)amino incluidos dentro de la definición de R_3
 a R_5 . Los átomos de halógeno adecuados incluidos dentro de la
 definición de R_3 a R_5 son flúor, cloro y bromo. El halógeno
5 más adecuado es el flúor. Se observa que cuando dos o tres de los
 sustituyentes anteriores son todos ellos grupos de estereoquí-
 mica compleja, por ejemplo grupos alquilo inferior o alcoxi
 inferior, etc, altamente ramificados, entonces estos susti-
 tuyentes no ocuparán posiciones adyacentes ni en el núcleo
10 de cumarina ni en el anillo fenílico del sustituyente A, debi-
 do a la dificultad de síntesis de estos compuestos. Los gru-
 pos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, acilo, aciloxi y
 alcoxicarbonilo representados por R_1 a R_5 son adecuadamente
 no ramificados.

15 Son ejemplos de grupos alquilenos lineales representa-
 dos por Q el metileno, etileno, propileno, butileno, pentile-
 no, hexileno o heptileno. El grupo hidroxilo opcional puede
 ocupar cualquier posición sobre cualquiera de estos grupos
 alquilenos distintos del grupo metileno, unidos a un oxíge-
20 no etéreo. Se observará en este aspecto que cuando el meti-
 leno dentro del grupo Q está sustituido con hidroxilo, enton-
 ces el metileno así sustituido es asimétrico. Por lo tanto,
 se sobreentiende que cuando nos referimos a los compuestos
 de esta invención, están incluidas tanto las mezclas de enan-
25 tiómeros como los enantiómeros puros.

1 Dentro del ámbito general de los compuestos de esta
invencción, existen algunos subgrupos más adecuados de com-
puestos, de acuerdo con la naturaleza de los sustituyentes
R₁ a R₅. Así, un primer subgrupo más adecuado está consti-
5 tuído por los compuestos de fórmula (I) donde R₃, R₄ y R₅
son los definidos anteriormente y R₁ y R₂ son hidrógeno o
alquilo inferior. Más adecuadamente, solamente uno de los gru-
por R₁ o R₂ es hidrógeno y el otro es un grupo alquilo infe-
rior que preferiblemente ocupa la posición 8.

10 Un segundo grupo más adecuado de compuestos compren-
didos dentro del ámbito general de esta invencción son aqué-
llos donde el anillo fenílico del sustituyente A no contie-
ne más de dos grupos polares. Esta clase de compuestos res-
ponde a la fórmula (I) y R₁ y R₂ son hidrógeno, alquilo infe-
15 rior o alquinilo inferior; R₃ es hidrógeno, alquilo inferior,
alcoxi inferior, acilo inferior, aciloxi inferior, alcoxi(infe-
rior)carbonilo, fenilo, ciano, carboxi, halógeno, nitro,
hidroxi, amino, mono- y di-alquil(inferior)amino, mono- y di-
20 acil(inferior)amino; R₄ es alquilo inferior, alcoxi inferior,
acilo inferior o aciloxi inferior o alcoxi(inferior)carbonilo
y R₅ es hidrógeno o un grupo alquilo inferior o dos cuales-
quiera de los grupos R₃, R₄ y R₅, cuando están en átomos de
carbono adyacentes, representan un grupo alquileno que contie-
25 ne de 3 a 5 átomos de carbono inclusive o un grupo 1,4-but-
1,3-dienileno.

1 Un tercer grupo adecuado de compuestos comprendidos
en el ámbito de esta invención son aquéllos donde el anillo
fenílico del sustituyente A lleva un solo sustituyente alqui-
lo inferior, es decir, R_3 y R_4 son hidrógeno y R_5 es alqui-
5 lo inferior. Grupos alquilo inferior especialmente adecuados
son el metilo, etilo y n-propilo. Más ventajosamente, este
grupo alquilo inferior ocupa la posición 2' del anillo fe-
nílico.

10 Un cuarto grupo adecuado de compuestos comprendidos
dentro del ámbito de esta invención son aquéllos donde el ani-
llo fenílico del sustituyente A lleva un solo átomo de flúor,
es decir, R_3 es flúor y R_4 y R_5 son ambos hidrógeno. Más ade-
cuadamente, el sustituyente flúor ocupa la posición 4' del
anillo fenílico.

15 Un quinto grupo de compuestos comprendidos dentro
del ámbito de esta invención son aquéllos donde R_3 es un áto-
mo de flúor en la posición 4' del anillo fenílico del sustituye-
yente A; R_5 es un grupo alquilo inferior, lo más adecuado
propilo en la posición 2' y R_4 es un átomo de hidrógeno.

20 Una combinación especialmente adecuada de grupos pa-
ra la inclusión en el anillo fenílico del sustituyente A y
que comunican un nivel favorable de actividad a la nitrocuma-
rina es un grupo polar tal como acilo inferior, un grupo hi-
drofílico como hidroxilo y un grupo hidrófobo como alquilo
25 inferior. Es especialmente adecuado en esta combinación que

1 el grupo acilo inferior, R_4 , ocupe la posición 4'; el grupo
alquilo inferior R_5 ocupe la posición 2' y el hidroxilo R_3
ocupe la posición 3' del anillo fenílico. En esta combina-
ción, R_4 es acetilo en el caso más adecuado y R_5 es n-propil-
5 lo en el caso más adecuado.

No es necesario que R_1 y R_2 , R_3 , R_4 y R_5 sean distin-
tos de hidrógeno en los compuestos de esta invención. Es decir,
ni el anillo fenílico del sustituyente A ni el núcleo de cumar-
ina están necesariamente sustituidos.

10 Un grupo de compuestos de este tipo comprendidos den-
tro de los límites de esta invención solamente lleva sustitui-
yentes en el núcleo de cumarina y responden a la fórmula ge-
neral (I) donde R_1 y R_2 son los definidos anteriormente al
hacer referencia a la fórmula (I) y R_3 , R_4 y R_5 son todos hi-
15 drógeno.

Otro grupo de compuestos de este tipo solamente
llevan sustituyentes dentro del anillo fenílico del sustitui-
yente A y responden a la fórmula (I) donde R_1 y R_2 son ambos
hidrógeno y R_3 , R_4 y R_5 son los definidos anteriormente.

20 Todavía otro grupo de compuestos comprendidos dentro
de los límites de esta invención no llevan sustituyentes ni
en el núcleo de cumarina ni en el anillo fenílico del susti-
tuyente A. Estos compuestos responden a la fórmula general
25 (I) donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 representan hidrógeno todos
ellos.

1 Los compuestos de este tipo que contienen pocos sustituyentes son los preferidos por la facilidad de su síntesis.

5 El sustituyente AO ocupa la posición 6 o la posición 7 del núcleo de cumarina pero preferiblemente este sustituyente ocupa la posición 7. Los sustituyentes R₁ y R₂ pueden ocupar cualquiera de las restantes posiciones dentro del núcleo pero en el caso más adecuado ocupan la posición 8.

10 Dentro del ámbito general de los compuestos de esta invención, X representa oxígeno o un grupo metileno. Entre los compuestos de fórmula (I) donde X es un grupo metileno, los compuestos donde Q es también metileno presentan útiles propiedades de absorción por vía oral.

15 Son ejemplos de compuestos de fórmula (I) donde X es un grupo metileno y en particular R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno todos ellos, los siguientes:

4-hidroxi-3-nitro-6-(2-feniletoksi)cumarina

4-hidroxi-3-nitro-7-(2-feniletoksi)cumarina

4-hidroxi-3-nitro-7-(3-fenilpropoxi)cumarina y

4-hidroxi-3-nitro-7-(4-fenilbutoxi)cumarina.

20 Son ejemplos de compuestos de fórmula (I) donde X es un grupo metileno y R₁ y R₂ son hidrógeno, los siguientes:

7-(2-{4-fluorfenil}etoksi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina

7-(3-{4-acetilfenil}propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina

7-(4-{4-clorofenil}butoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina

25 4-hidroxi-7-(4-{4-metilfenil}butoxi)-3-nitrocumarina

1 7-(2-{2-n-propil-4-fluorfenil}etoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina.

Entre estos compuestos, son especialmente preferidos los siguientes:

5 4-hidroxi-3-nitro-7-(2-feniletoksi)cumarina
7-(2-{4-fluorfenil}etoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina y
7-(2-{2-n-propil-4-fluorfenil}-etoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina.

10 Cuando X es un átomo de oxígeno, Q es adecuadamente metileno pero todavía mejor es etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, opcionalmente sustituido con hidroxilo, siendo un grupo especialmente adecuado el 2-hidroxi-3-propileno.

Son ejemplos de compuestos de fórmula (I) donde X es oxígeno y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son todos ellos hidrógeno, los siguientes:

15 4-hidroxi-3-nitro-6-(3-fenoxipropoxi)cumarina
4-hidroxi-3-nitro-6-(2-fenoxietoxi)cumarina
4-hidroxi-3-nitro-6-(6-fenoxihexoxi)cumarina
4-hidroxi-3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)cumarina
4-hidroxi-3-nitro-7-(5-fenoxipentoxi)cumarina
20 4-hidroxi-3-nitro-7-(4-fenoxibutoxi)cumarina
4-hidroxi-3-nitro-7-(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)cumarina
4-hidroxi-3-nitro-7-(6-fenoxihexoxi)cumarina y
4-hidroxi-3-nitro-7-(2-fenoxietoxi)cumarina.

25 Son ejemplos de compuestos de fórmula (I) donde R_1 y R_2 son hidrógeno, los siguientes:

- 1 7-(4-clorofenoximetoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina
7-(2-{4-acetil-3-hidroxi-2-hidroxi-2-n-propilfenoxi}etoxi)-
4-hidroxi-3-nitrocumarina
4-hidroxi-3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)-8-n-propilcumarina
- 5 7-(3-{4-clorofenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina
7-(3-{4-carboxifenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina
7-(3-{4-carbometoxifenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina
7-(3-{4-acetilfenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina
4-hidroxi-7-(3-{4-metil-2-nitrofenoxi}propoxi)-3-nitrocuma-
10 rina
7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitro-
cumarina
4-hidroxi-7-(3-{2-metilfenoxi}propoxi)-3-nitrocumarina
7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}propoxi)-4-hidro-
15 xi-3-nitrocumarina
7-(3-{4-carboxifenoxi}-2-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-4-hidroxi-3-nitro-
cumarina
4-hidroxi-7-(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-3-nitrocumarina
7-(3-{4-acetil-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-4-hidroxi-
20 3-nitrocumarina
7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-4-hidroxi-
3-nitrocumarina
7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi}-2-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-4-
hidroxi-3-nitrocumarina
- 25 7-(3-{4-acetil-2-etil-5-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-4-

- 1 hidroxi-3-nitrocumarina
- 6-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxipropoxi)-
4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 5 4-hidroxi-7-(2-hidroxi-3-{3-hidroxi-4-propionil-2-n-propilfe-
noxi}propoxi)-3-nitrocumarina
- 4-hidroxi-7-(3-{3-metilfenoxi}propoxi)-3-nitrocumarina
- 4-hidroxi-7-(3-{4-metilfenoxi}propoxi)-3-nitrocumarina
- 4-hidroxi-7-(3-{4-metoxifenoxi}propoxi)-3-nitrocumarina
- 7-(3-{4-fluorfenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 10 7-(3-{4-cianofenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 4-hidroxi-7-(3-{4-fenilfenoxi}propoxi)-3-nitrocumarina
- 4-hidroxi-3-nitro-7-(3-{5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi}propoxi)cumarina
- 4-hidroxi-7-(2-hidroxi-3-{2-n-propilfenoxi}propoxi)-3-nitro-
15 cumarina y
- 7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxipropoxi)-
4-hidroxi-3-nitrocumarina.

- Son ejemplos de compuestos de fórmula (I) donde uno
de los grupos R_1 o R_2 son distintos de hidrógeno, los siguientes:
- 20 4-hidroxi-5-metil-3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)cumarina
- 6-etil-4-hidroxi-3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)cumarina
- 7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxipropoxi)-
4-hidroxi-8-metil-3-nitrocumarina
- 25 7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxipropoxi)-
4-hidroxi-3-nitro-8-n-propilcumarina.

1

Son compuestos especialmente preferidos los siguientes:

7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina.

5

7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina

7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxi-8-metil-3-nitrocumarina

10

7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxi-8-n-propil-3-nitrocumarina

7-(3-{2-n-propilfenoxi}-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina

7-(3-{2-metilfenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina

7-(3-{4-fluorfenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina

15

7-(3-{2-n-propil-4-fluorfenoxi}-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina y

4-hidroxi-3-nitro-6-fenoxihexoxicumarina.

20

Son ejemplos de sales adecuadas de los compuestos de fórmula (I) las sales de metales alcalinos, especialmente sodio y potasio; las sales de metales alcalino-térreos como calcio y magnesio; la sal de aluminio y las sales con bases orgánicas como aminas o compuestos amino, por ejemplo N-metil-D-glucamina.

25

Para su administración, las composiciones de esta invención pueden presentarse en varias formas de dosificación.

1 De acuerdo con esta invención, también se proporciona
una composición farmacéutica con actividad inhibidora de la
SRS-A; que comprende un compuesto de fórmula (I) como el de-
finido anteriormente junto con un vehículo farmacéuticamente
5 aceptable.

Los ejemplos y valores preferidos de R_1 , R_2 y A y Q,
 R_3 , R_4 y R_5 en A son los descritos anteriormente.

Las composiciones de esta invención pueden presentar-
se como polvo microfino para insuflaciones (en este caso, las
10 partículas de compuesto activo tienen adecuadamente unos diá-
metros inferiores a 50 micras y preferiblemente inferiores a
10 micras) en forma de aerosol o de solución para un nebuliza-
dor. Las composiciones también pueden presentarse con un vehícu-
lo líquido estéril para inyección o como unguento, crema, lo-
15 ción o una solución para aplicación tópica o como supositorios.

Los compuestos de fórmula (I) que son activos cuando
se administran por vía oral pueden ser formulados en forma de
jarabes, tabletas, cápsulas, píldoras y similares. Preferible-
mente las composiciones se presentan en forma de dosis unitaria
20 o en una forma tal que el paciente pueda administrarse una do-
sis individual. Por ejemplo, cuando la composición está en
forma de tableta, píldora lingual, polvo, pastilla o compri-
mido.

25 Puede utilizarse cualquier vehículo farmacéutico ade-
cuado para formular composiciones sólidas como, por ejemplo,

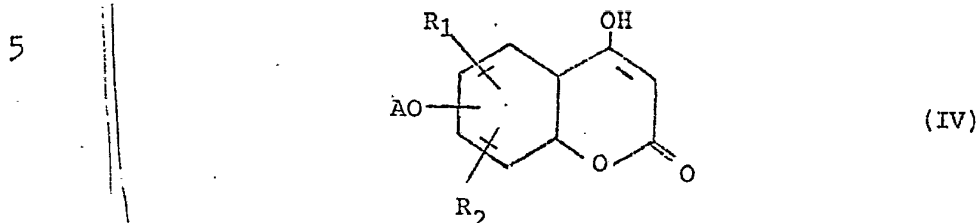
1 estearato magnésico, almidón, lactosa, glucosa, sacarosa,
harina de arroz, talco y creta. La composición también puede
adoptar la forma de cápsula ingerible (v.g. de gelatina) que
contiene el compuesto o la forma de un jarabe, una solución
5 líquida o una suspensión. Los vehículos farmacéuticos líqui-
dos adecuados son alcohol etílico, glicerina, solución sali-
na y agua, junto con agentes aromatizantes o colorantes para
formar jarabes. Una dosis unitaria adecuada puede contener de
0,1 a 500 mg de ingrediente activo. La dosis efectiva de com-
10 puesto (I) depende del compuesto particular empleado pero
en general está comprendida entre 0,01 mg/kg/día y 100 mg/kg
de peso corporal al día.

 Cuando sea apropiado, pueden incluirse pequeñas can-
tidades de antiasmáticos y broncodilatadores, por ejemplo
15 aminas simpatomiméticas como isoprenalina, isoetarina, sal-
butamol, fenilefrina y efedrina; derivados de xantina como
teofilina y aminofilina y corticosteroides como prednisona
y estimulantes adrenales como ACTH. Como es práctica común,
20 las composiciones irán habitualmente acompañadas de instruc-
ciones escritas o impresas para uso en el tratamiento médico
implicado, en este caso como agente antialérgico para el tra-
tamiento, por ejemplo, de asma, fiebre del heno o rinitis.

 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados
por nitración de los correspondientes derivados de cumarina.

25 Por consiguiente, esta invención también proporciona

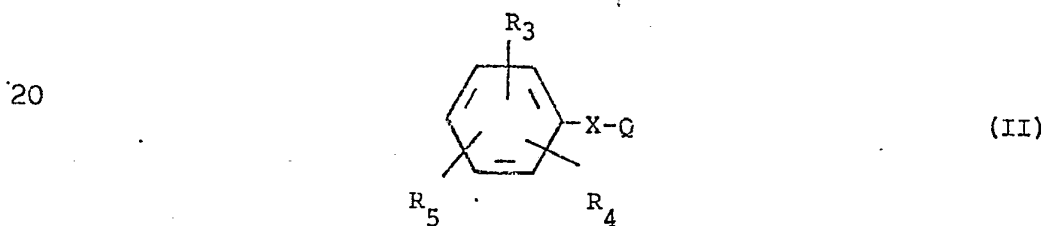
1 un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) o una sal del mismo:



10 donde A, R₁ y R₂ son los definidos anteriormente con respecto a la fórmula (I), con un agente de nitración. La nitración puede ser efectuada con cualquier agente nitrante convencional, por ejemplo:

- (i) ácido acético y ácido nítrico concentrado o
- (ii) ácido nítrico fumante en cloroformo.

15 La temperatura a la cual se efectúa la reacción depende del reactivo nitrante empleado. Para evitar la nitración del anillo fenílico del sustituyente A de fórmula (II):



25 lo mejor es utilizar una temperatura inferior a 10°C y un tiempo de reacción de hasta 90 minutos.

Preferiblemente, el agente nitrante es ácido nítrico

1 fumante en cloroformo y la reacción se lleva a cabo a una
temperatura comprendida entre -5°C y $+5^{\circ}\text{C}$, preferiblemente
a 0°C , entre 15 y 90 minutos.

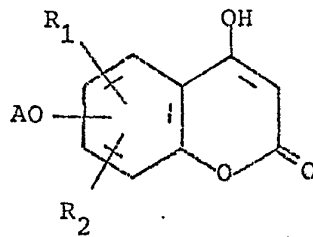
5 Alternativamente, los compuestos de esta invención,
excluidos los compuestos que llevan un grupo amino o un gru-
po amino sustituido, pueden ser preparados por nitrosación de
los compuestos intermedios de fórmula (IV) y posterior oxida-
ción del compuesto nitroso resultante.

10 Por consiguiente, también está incluido dentro de la
invención un procedimiento para la preparación de un compues-
to de fórmula (I) que consiste en nitrosar un compuesto de
fórmula (IV), donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son los definidos con
respecto a la fórmula (I), con la condición de que ninguno
de los grupos R_3 a R_5 represente amino o amino sustituido,
15 con un nitrito metálico alcalino en presencia de un ácido
alcanoico inferior y después oxidar el compuesto nitroso.

La reacción de nitrosación se efectúa en un disolvente
polar a una temperatura comprendida entre la ambiente y
60°C. Adecuadamente el nitrito de metal alcalino es nitrito
20 sódico o potásico. Y adecuadamente el ácido alcanoico infe-
rior es ácido acético. La etapa de oxidación puede realizar-
se adecuadamente in situ mediante agitación rápida o pasando
aire rápidamente a través del producto de nitrosación.

25 También están incluidos en esta invención los com-
puestos intermedios de fórmula (IV):

1



(IV)

5

donde R₁, R₂ y A son los definidos anteriormente al tratar de la fórmula (I).

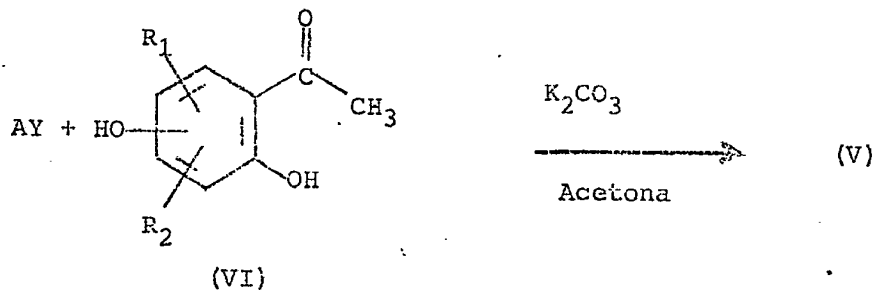
10

Un método adecuado para la preparación de los compuestos intermedios (IV) es la condensación de una o-hidroxacetofenona apropiadamente sustituida (V) con carbonato de dietilo, en presencia de hidruro sódico. El sustituyente A deseado se introduce en una dihidroxiacetofenona apropiada (VI) por copulación con un haluro, por ejemplo un cloruro o un bromuro de fórmula general AY, en presencia de carbonato potásico en acetona como indica el Esquema 1. En este esquema, R₁, R₂ y A son los definidos al tratar de la fórmula (I) e Y representa cloro o bromo.

15

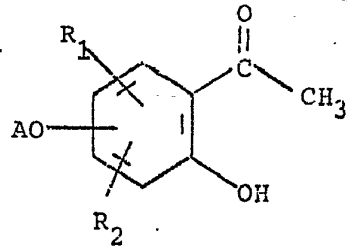
Esquema 1

20



25

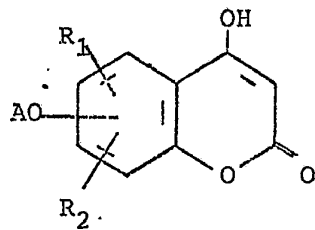
1



5

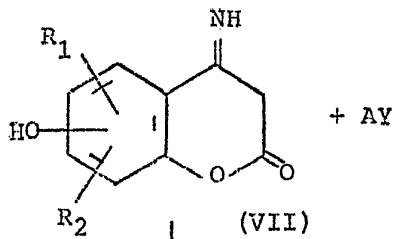
(i) $\text{CO}(\text{OEt})_2; \text{NaH}$
(ii) H^+

10

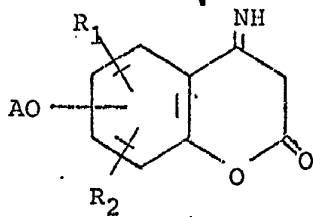


Esquema 2

15



20

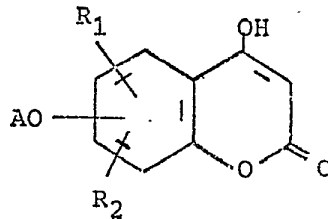


25

(IV)

1

(VIII)



(IV)

5

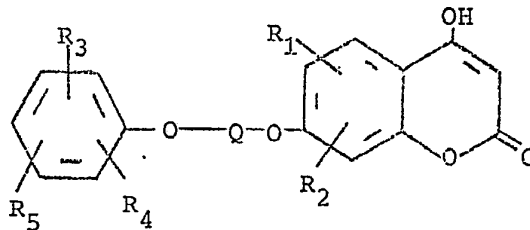
10

Otro método adecuado para la preparación de compuestos intermedios de fórmula (IV) es el indicado en el Esquema 2 para copular el haluro AY con una hidroxí-4-iminocumarina (VII), empleando hidruro sódico en dimetilformamida (DMF).

15

La 4-iminocumarina resultante (VIII) es posteriormente hidrolizada a la correspondiente 4-hidroxí-cumarina (IV) con un ácido fuerte. Las hidroxí-4-iminocumarinas (VII) se preparan por métodos corrientes. Por ejemplo, la 7-hidroxí-4-iminocumarina se prepara a partir de cianoacetato de etilo y resorcinol. Este método es especialmente útil para la preparación de 7-ariloxi-alquilenoxi-cumarinas de fórmula general (IX):

20



(IX)

25

donde Q, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son los definidos al tratar de la fórmula (I), especialmente cuando Q está sustituido con hidroxilo.

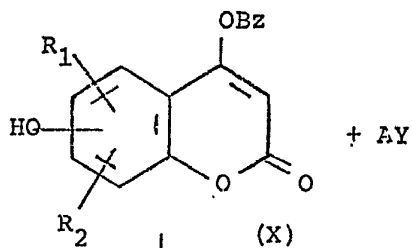
1

Otro método para la preparación de compuestos inter-
medios de fórmula (IV) es el mostrado en el Esquema 3 dado
a continuación. Un haluro AY, por ejemplo un cloruro, se copu-
la con una hidroxi-4-benciloxicumarina (X) empleando hidru-
ro
5 sódico en dimetilformamida (DMF). Alternativamente, cuando Y
es bromo, la reacción puede efectuarse empleando carbonato
potásico en acetona o butanona. La 4-hidroxycumarina resultan-
te se obtiene después de separar el grupo bencilo por hidroge-
nación con hidrógeno y paladio. En el esquema, R₁, R₂ y A
son los definidos al tratar de la fórmula (I), Y es un átomo
10 de halógeno y Bz significa bencilo.

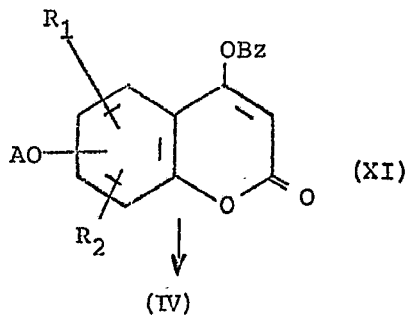
10

Esquema 3

15



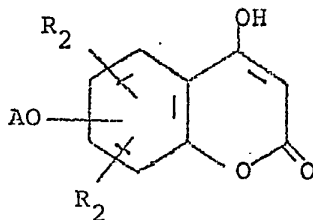
20



25

1

(XI)

H₂/Pd

(IV)

5

10

15

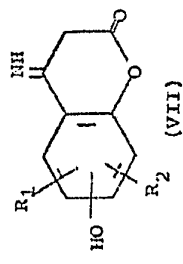
Alternativamente, el compuesto intermedio (IV) puede prepararse copulando un epóxido de fórmula (XII) con una 4-iminocumarina de fórmula (VII) o con 4-benciloxicumarina de fórmula (X). Estas dos vías están ilustradas en el siguiente Esquema 4. La 4-hidroxicumarina de fórmula (XIII) es liberada por hidrólisis de la iminocumarina (XIV) o por hidrogenólisis de la benciloxicumarina (XII). Esta 4-hidroxicumarina cae dentro de la definición de fórmula (IV). En el Esquema 4, los símbolos son los definidos anteriormente en el texto y n es un número entero de 1 a 4.

20

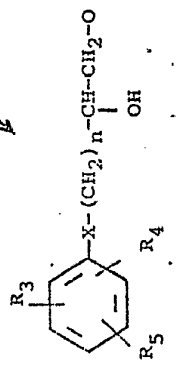
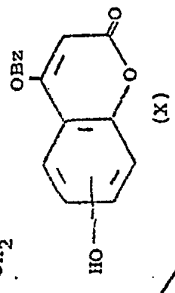
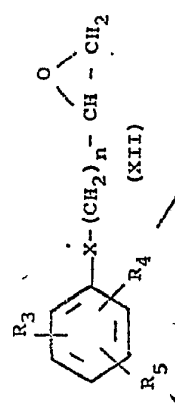
25

1

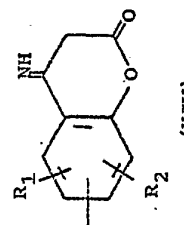
Esquema 4



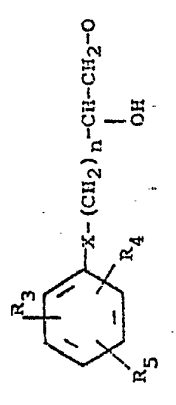
5



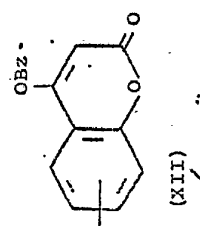
10



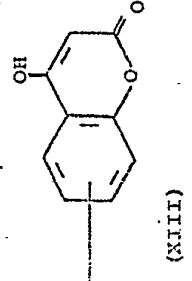
15



20



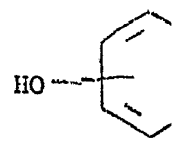
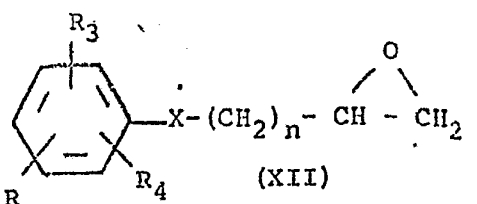
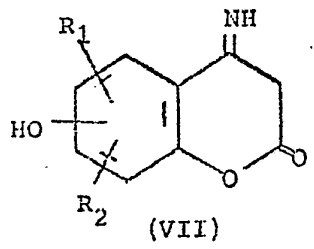
H₂/Pd



25

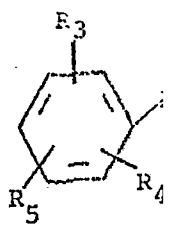
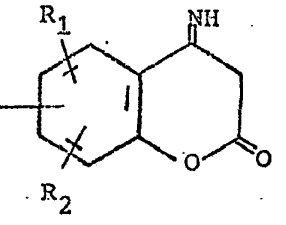
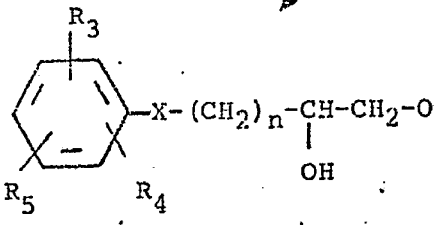
1

Esquema 4



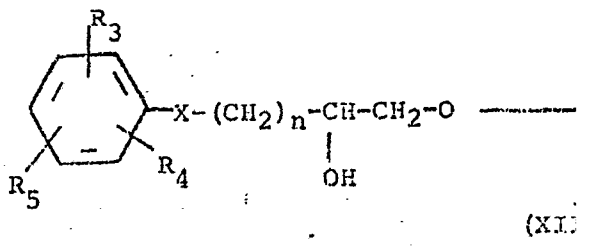
5

10



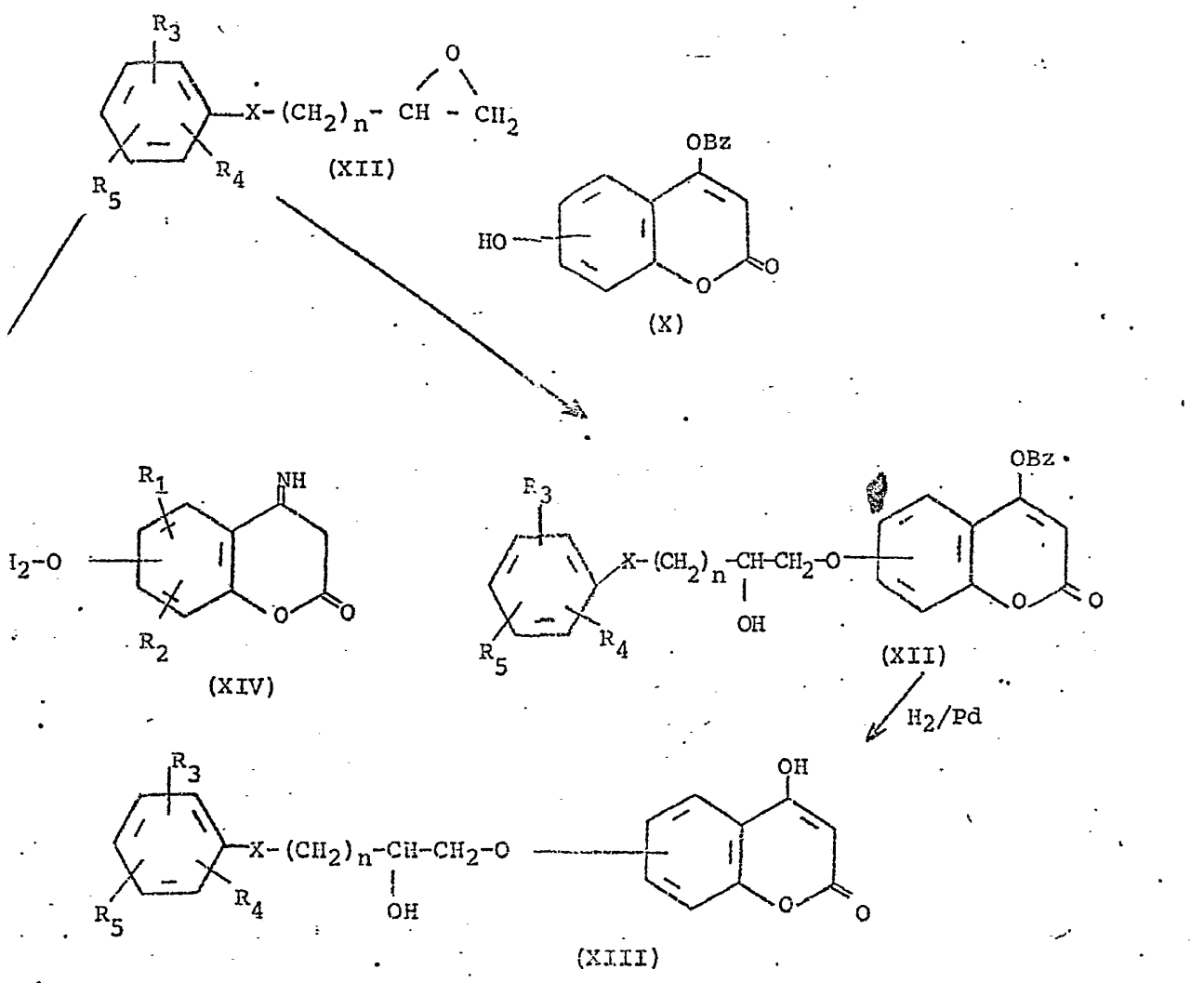
15

H⁺



20

25



1

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

2-Hidroxi-4-(3-fenoxipropoxi)acetofenona

5 Se agita a reflujo durante 24 horas, cuando la cromatografía en capa fina indica que la reacción es completa, una mezcla de 21,5 g (0,1 moles) de 1-bromo-3-fenoxipropano, 15,2 g (0,1 moles) de 2,4-dihidroxiacetofenona y 20,8 g (0,15 moles) de carbonato potásico anhidro en 300 ml de acetona seca. Después de enfriar se separan las sales potásicas por filtración y el filtrado se evapora para dar un sólido rosa. Por 10 recristalización en etanol en presencia de carbón activo se obtienen 21,94 g (77 %) de un sólido blanco de pureza cromatográfica en capa fina, p.f. 82-82,5°C; ν_{\max} (suspensión): 1618, 1600, 1595 cm^{-1} ; $\tau(\text{CDCl}_3)$: 7,73 (2H, quintete, J = 6,3 Hz), 7,48 (3H, s), 5,85 (2H, t, J 6,3 Hz), 5,79 (3H, t, J 6,3 Hz), 3,54 (2H, m), 3,22-2,38 (5H, m complejo), 2,37 (1H, d, J 9,5 Hz), un protón intercambiable en el campo bajo. (Encontrado: C, 71,28; H, 6,58; $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$ requiere: C, 71,31; H, 6,34 %).

15

20

De forma similar se preparan los ejemplos de la Tabla I.

25

TABLA I

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimiento, %	Análisis
2	2-Hidroxi-4-(2-feniletoksi)acetofenona	69	45	Encontrado: C, 74,80; H, 6,17; C ₁₆ H ₁₆ O ₃ requiere: C, 74,98; H, 6,29
3	2-Hidroxi-5-(2-feniletoksi)acetofenona	36	21	Encontrado: C, 74,99; H, 6,35; C ₁₆ H ₁₆ O ₃ requiere: C, 74,98; H, 6,29
4	2-Hidroxi-4-(3-fenilpropoxi)acetofenona	74-77	83	Encontrado: C, 75,47; H, 6,37; C ₁₇ H ₁₈ O ₃ requiere: C, 75,53; H, 6,71
5	2-Hidroxi-5-(3-fenilpropoxi)acetofenona	34-35	54	Encontrado: C, 75,82; H, 6,90; C ₁₇ H ₁₈ O ₃ requiere: C, 75,53; H, 6,71
6	2-Hidroxi-4-(4-fenilbutoxi)acetofenona	55	59	Encontrado: C, 75,95; H, 7,00; C ₁₈ H ₂₀ O ₃ requiere: C, 76,03; H, 7,09
7	4-(4-(4-clorofenil)butoxi)-2-hidroxi-acetofenona	73-75	71	Encontrado: C, 68,17; H, 6,33; Cl, 11,25 C ₁₈ H ₁₉ ClO ₃ requiere: C, 67,81; H, 6,01; Cl, 11,14
8	2-Hidroxi-4-(4-(4-metilfenil)butoxi)-acetofenona	69-70	72	Encontrado: C, 76,22; H, 7,59; C ₁₉ H ₂₂ O ₃ requiere: C, 76,57; H, 7,38
9	2-Hidroxi-4-(2-fenoxietoxi)acetofenona	113-134	62	Encontrado: C, 70,49; H, 6,00; C ₁₆ H ₁₆ O ₄ requiere: C, 70,57; H, 5,92

1

TABLA I

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimiento, %		
2	2-Hidroxi-4-(2-feniletoksi)acetofenona	69	45	E r	
3	2-Hidroxi-5-(2-feniletoksi)acetofenona	36	21	E r	
5	4	2-Hidroxi-4-(3-fenilpropoxi)acetofenona	74-77	83	E r
	5	2-Hidroxi-5-(3-fenilpropoxi)acetofenona	34-35	54	E r
10	6	2-Hidroxi-4-(4-fenilbutoxi)acetofenona	55	59	E r
	7	4-(4-(4-clorofenil)butoxi)-2-hidroxi- acetofenona	73-75	71	E C
15	8	2-Hidroxi-4-(4-(4-metilfenil)butoxi)- acetofenona	69-70	72	E r
	9	2-Hidroxi-4-(2-fenoxietoksi)acetofenona	113-134	62	E r

20

25

TABLA I

sto	P.f. °C	Rendimiento, %	Análisis
iletoxi)acetofenona	69	45	Encontrado: C, 74,80; H, 6,17; $C_{16}H_{16}O_3$ requiere: C, 74,98; H, 6,29
iletoxi)acetofenona	36	21	Encontrado: C, 74,99; H, 6,35; $C_{16}H_{16}O_3$ requiere : C, 74,98; H, 6,29
ilpropoxi)acetofenona	74-77	83	Encontrado: C, 75,47; H, 6,87; $C_{17}H_{18}O_3$ requiere : C, 75,53; H, 6,71
ilpropoxi)acetofenona	34-35	54	Encontrado: C, 75,82; H, 6,90; $C_{17}H_{18}O_3$ requiere : C, 75,53; H, 6,71
ilbutoxi)acetofenona	55	59	Encontrado: C, 75,95; H, 7,00; $C_{18}H_{20}O_3$ requiere : C, 76,03; H, 7,09
l)butoxi)-2-hidroxi-	73-75	71	Encontrado: C, 68,17; H, 6,33; Cl, 11,25 $C_{18}H_{19}ClO_3$ requiere: C, 67,81; H, 6,01; Cl, 11,12
metilfenil l)butoxi)-	69-70	72	Encontrado: C, 76,22; H, 7,59; $C_{19}H_{22}O_3$ requiere : C, 76,57; H, 7,38
oxietoxi)acetofenona	113-134	62	Encontrado: C, 70,49; H, 6,00; $C_{16}H_{16}O_4$ requiere : C, 70,57; H, 5,92

1

TABLA I (continuación)

Ej.	Compuesto	P.F. °C	Refracción n _D ²⁰	Análisis
10	2-Hidroxí-5-(2-fenoxietoxi)acetofenona	133-114	43	Encontrado: C, 70,58; H, 5,94; C ₁₆ H ₁₆ O ₄ requiere : C, 70,57; H, 5,92
11	2-Hidroxí-5-(3-fenoxietoxi)acetofenona	87-88	70	Encontrado: C, 71,34; H, 6,50; C ₁₇ H ₁₈ O ₄ requiere : C, 71,31; H, 6,34
12	2-Hidroxí-4-(4-fenoxibutoxi)acetofenona	95-96	87	Encontrado: C, 72,06; H, 6,83; C ₁₆ H ₂₀ O ₄ requiere : C, 71,98; H, 6,71
13	2-Hidroxí-4-(5-fenoxipentoxi)acetofenona	51-52	62,5	Encontrado: C, 72,34; H, 7,07; C ₁₉ H ₂₂ O ₄ requiere : C, 72,59; H, 7,05
14	2-Hidroxí-5-(5-fenoxipentoxi)acetofenona	45	78	Encontrado: C, 72,77; H, 7,21; C ₁₉ H ₂₂ O ₄ requiere : C, 72,59; H, 7,05
15	2-Hidroxí-4-(6-fenoxihexoxi)acetofenona	71-74	69	Encontrado: C, 72,98; H, 7,16; C ₂₀ H ₂₄ O ₄ requiere : C, 73,15; H, 7,37
16	2-Hidroxí-5-(6-fenoxihexoxi)acetofenona	78	43	Encontrado: C, 71,80; H, 7,31; C ₂₀ H ₂₄ O ₄ requiere : C, 73,15; H, 7,37
17	4-(3-(4-Clorofenoxi)propoxi)-2-hidroxí-acetofenona	82-83	80	Encontrado: C, 63,36; H, 5,41; Cl, 10,99; C ₁₇ H ₁₇ ClO ₄ requiere: C, 63,65; H, 5,34; Cl, 11,05
18	2-Hidroxí-4-(3-(4-metilfenoxi)propoxi)acetofenona	85-87	67	Encontrado: C, 72,32; H, 7,01; C ₁₈ H ₂₀ O ₄ requiere : C, 71,98; H, 6,71

10

15

20

25

1

TABLA I (continuación)

Ej.	Compuesto	P.F. °C	Rendimien to, %
10	2-Hidroxi-5-(2-fenoxietoxi)acetofenona	133-114	43
5	11 2-Hidroxi-5-(3-fenoxietoxi)acetofenona	87-88	70
	12 2-Hidroxi-4-(4-fenoxibutoxi)acetofenona	95-96	87
	13 2-Hidroxi-4-(5-fenoxipentoxi)acetofenona	51-52	62,5
10	14 2-Hidroxi-5-(5-fenoxipentoxi)acetofenona	45	78
	15 2-Hidroxi-4-(6-fenoxihexoxi)acetofenona	71-74	69
	16 2-Hidroxi-5-(6-fenoxihexoxi)acetofenona	78	43
15	17 4-(3-{4-Clorofenoxi }propoxi)-2-hidroxi- acetofenona	82-83	80
	18 2-Hidroxi-4-(3-{4-metilfenoxi }propoxi)acetofenona	85-87	67

20

25

TABLA I (continuación)

<u>este</u>	<u>P.F. °C</u>	<u>Rendimien to, %</u>	<u>Análisis</u>
ietoxi)acetofenona	133-114	43	Encontrado: C, 70,58; H, 5,94; $C_{16}H_{16}O_4$ requiere : C, 70,57; H, 5,92
ietoxi)acetofenona	87-88	70	Encontrado: C, 71,34; H, 6,50; $C_{17}H_{18}O_4$ requiere : C, 71,31; H, 6,34
ibutoxi)acetofenona	95-96	87	Encontrado: C, 72,06; H, 6,83; $C_{18}H_{20}O_4$ requiere : C, 71,98; H, 6,71
ipentoxi)acetofenona	51-52	62,5	Encontrado: C, 72,34; H, 7,07; $C_{19}H_{22}O_4$ requiere : C, 72,59; H, 7,05
ipentoxi)acetofenona	45	78	Encontrado: C, 72,77; H, 7,21; $C_{19}H_{22}O_4$ requiere : C, 72,59; H, 7,05
ihexoxi)acetofenona	71-74	69	Encontrado: C, 72,98; H, 7,16; $C_{20}H_{24}O_4$ requiere : C, 73,15; H, 7,37
ihexoxi)acetofenona	78	43	Encontrado: C, 71,80; H, 7,31; $C_{20}H_{24}O_4$ requiere : C, 73,15; H, 7,37
ipropoxi)-2-hidroxi-	82-83	30	Encontrado: C, 63,36; H, 5,41; Cl, 10,99; $C_{17}H_{17}ClO_4$ requiere: C, 63,65; H, 5,34; Cl, 11,05
etilfenoxi)propoxi)acetofenona	85-87	67	Encontrado: C, 72,32; H, 7,01; $C_{18}H_{20}O_4$ requiere : C, 71,98; H, 6,71

TABLA I (continuación)

Ej.	Compuesto	P. f. °C	Rendimien to, %	Análisis
19	2-Hidroxí-4-(3-{3-metilfenoxi}propoxi)acetofenona	64	80	Encontrado: C, 71,93; H, 6,95; C ₁₈ H ₂₀ O ₄ requiere : C, 71,98; H, 6,71
20	2-Hidroxí-4-(3-{2-metilfenoxi}propoxi)acetofenona	64	65	Encontrado: C, 72,28; H, 6,77; C ₁₈ H ₂₀ O ₄ requiere : C, 71,98; H, 6,71
21	2-Hidroxí-4-(3-{4-metoxifenoxi}propoxi)acetofenona	75-76	59	Encontrado: C, 68,14; H, 6,51; C ₁₈ H ₂₀ O ₅ requiere : C, 68,34; H, 6,37
22	4-(3-{4-Fluorfenoxi}propoxi)-2-hidroxí-acetofenona	70-72	59	Encontrado: C, 67,24; H, 5,61; C ₁₇ H ₁₇ FO ₄ requiere : C, 67,11; H, 5,59
23	4-(3-{4-Cianofenoxi}propoxi)-2-hidroxí-acetofenona	131-133	65	Encontrado: C, 69,26; H, 5,67; N, 4,22; C ₁₈ H ₁₇ NO ₄ requiere : C, 69,45; H, 5,47; N, 4,50
24	2-Hidroxí-4-(3-{4-fenilfenoxi}propoxi)-acetofenona	181-121	72	Encontrado: C, 76,32; H, 6,44; C ₂₃ H ₂₂ O ₄ requiere : C, 76,24; H, 6,08
25	2-Hidroxí-4-(3-{5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi}propoxi)acetofenona	80-82	59	Encontrado: C, 74,11; H, 7,11; C ₂₁ H ₂₂ O ₄ requiere : C, 74,12; H, 7,06
26	2-Hidroxí-4-(3-fenoxipropoxi)-3-n-propilacetofenona	67-68	84	Encontrado: C, 73,05; H, 7,57; C ₂₀ H ₂₄ O ₄ requiere : C, 73,15; H, 7,37
27	5-Etil-2-hidroxí-4-(3-fenoxipropoxi)-acetofenona	60,5-61,5	74	Encontrado: C, 72,45; H, 7,20; C ₁₉ H ₂₂ O ₄ requiere : C, 72,59; H, 7,05

1

10

15

20

25

1

TABLA I (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %		
19	2-Hidroxi-4-(3-(3-metilfenoxi)propoxi)acetofenona	64	80	Encontrad requiere	
5	20	2-Hidroxi-4-(3-(2-metilfenoxi)propoxi)acetofenona	64	65	Encontrad requiere
	21	2-Hidroxi-4-(3-(4-metoxifenoxi)propoxi)acetofenona	75-76	59	Encontrad requiere
	22	4-(3-(4-Fluorfenoxi)propoxi)-2-hidroxi-acetofenona	70-72	59	Encontrad requiere
10	23	4-(3-(4-Cianofenoxi)propoxi)-2-hidroxi-acetofenona	131-133	65	Encontrad requiere
	24	2-Hidroxi-4-(3-(4-fenilfenoxi)propoxi)-acetofenona	181-121	72	Encontrad requiere
	25	2-Hidroxi-4-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi)propoxi)acetofenona	80-82	59	Encontrad requiere
15	26	2-Hidroxi-4-(3-fenoxipropoxi)-3-n-propilacetofenona	67-68	84	Encontrad requiere
	27	5-Etil-2-hidroxi-4-(3-fenoxipropoxi)-acetofenona	60,5-61,5	74	Encontrad requiere

20

25

TABLA I (continuación)

	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
ilfenoxi)propoxi)	64	80	Encontrado: C, 71,93; H, 6,95; $C_{18}H_{20}O_4$ requiere : C, 71,98; H, 6,71
ilfenoxi)propoxi)	64	65	Encontrado: C, 72,28; H, 6,77; $C_{18}H_{20}O_4$ requiere : C, 71,98; H, 6,71
oxifenoxi)propoxi)	75-76	59	Encontrado: C, 68,14; H, 6,51; $C_{18}H_{20}O_5$ requiere : C, 68,34; H, 6,37
ropoxi)-2-hidroxi-	70-72	59	Encontrado: C, 67,24; H, 5,61; $C_{17}H_{17}FO_4$ requiere : C, 67,11; H, 5,59
ropoxi)-2-hidroxi-	131-133	65	Encontrado: C, 69,26; H, 5,67; N, 4,22; $C_{18}H_{17}NO_4$ requiere : C, 69,45; H, 5,47; N, 4,50
ilfenoxi)propoxi)-	181-121	72	Encontrado: C, 76,32; H, 6,44; $C_{23}H_{22}O_4$ requiere : C, 76,24; H, 6,08
,8-tetrahidro-2- acetofenona	80-82	59	Encontrado: C, 74,11; H, 7,11; $C_{21}H_{22}O_4$ requiere : C, 74,12; H, 7,06
propoxi)-3-n-pro-	67-68	84	Encontrado: C, 73,05; H, 7,57; $C_{20}H_{24}O_4$ requiere : C, 73,15; H, 7,37
3-fenoxipropoxi)-	60,5-61,5	74	Encontrado: C, 72,45; H, 7,20; $C_{19}H_{22}O_4$ requiere : C, 72,59; H, 7,05

1

EJEMPLO 28

1-Cloro-3-fenoxi-2-propanol

Una mezcla de 94 g (1,0 moles) de fenol y 138,8 g
5 (1,5 moles) de epiclorohidrina se agita fuertemente a 100°C
en presencia de 2,0 g de hidrocloreuro de piperidina durante
6 horas, se enfría y el exceso de epiclorohidrina se separa a
100°C a vacío. El residuo se enfría, se disuelve en un volumen
igual de cloroformo y se agita fuertemente con un exceso de
10 ácido clorhídrico concentrado durante media hora. Después de
separar las fases, la capa orgánica se lava con agua, se seca y
evapora para dar un aceite incoloro. Por destilación se obtie-
nen 116,4 g (62,5 %) de 1-cloro-3-fenoxi-2-propanol, p.e. 0,6
112° como material puro cromatográficamente gá-s-líquido; v_{\max} (pe-
15 lícula): 3310, 1603, 1590, 1495, 1245 cm^{-1} ; $\tau(\text{CDCl}_3)$: 7,40 (s
intercambiable ancho), 6,25 (2H, d, J 3,5 Hz), 5,90 (2H, s),
5,90 (1H, m), 3,21-2,56 (5H, m).

De forma similar se preparan los compuestos de la Ta-
bla II.

20

25

TABLA II

Ej.	Compuesto	P.f. o p.e., °C	Rend: nien. to, %	Análisis
29	1-Cloro-3-(2-n-propilfenoxi)-2-propanol	p.e. 2,0 136-140	44	
30	1-(4-Acetil-2-n-propilfenoxi)-3-cloro-2-propanol	Aceite	100	Encontrado: C, 61,32; H, 7,01; Cl, 14,02; C ₁₄ H ₁₉ ClO ₃ requiere : C, 62,10; H, 7,07; Cl, 13,10
31	1-(4-Acetil-3-hidroxifenoxi)-3-cloro-2-propanol	Aceite	60	
32	1-(4-Acetil-3-hidroxil-2-metilfenoxi)-3-cloro-2-propanol	p.f. 112-116	63	Encontrado: C, 55,90; H, 6,09; Cl, 13,79; C ₁₂ H ₁₅ ClO ₄ requiere : C, 55,71; H, 5,84; Cl, 13,71
33	1-Cloro-3-(4-fluor-2-n-propilfenoxi)-2-propanol	p.e. 0,6 123-127	73	Encontrado: C, 58,27; H, 6,8 ; Cl, 14,39; C ₁₂ H ₁₆ ClFO ₂ requiere : C, 58,42; H, 6,54; Cl, 14,37
34	1-(4-Acetil-2-alil-3-hidroxifenoxi)-3-cloro-2-propanol	p.f. 100-104	61	Encontrado: C, 58,78; H, 6,08; Cl, 13,19; C ₁₄ H ₁₇ ClO ₄ requiere : C, 59,05; H, 6,02; Cl, 12,45
35	1-(2-Alil-3-hidroxil-4-propionilfenoxi)-3-cloro-2-propanol	sólido oleoso	100	Encontrado: C, 60,17; H, 6,44; Cl, 12,23; C ₁₅ H ₁₉ ClO ₄ requiere : C, 60,30; H, 6,41; Cl, 11,87

1

TABLA II

Ej.	Compuesto	p.f. o p.e. °C	Rendimien- to, %
29	1-Cloro-3-(2-n-propilfenoxi)-2-propanol	p.e. 2,0 136-140	44
30	1-(4-Acetil-2-n-propilfenoxi)-3-cloro-2-propanol	Aceite	100
31	1-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-3-cloro-2-propanol	Aceite	60
32	1-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)-3-cloro-2-propanol	p.f. 112-116	63
33	1-Cloro-3-(4-flúor-2-n-propilfenoxi)-2-propanol	p.e. 0,6 123-127	73
34	1-(4-Acetil-2-alil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-3-cloro-2-propanol	p.f. 100-104	61
35	1-(2-Alil-3-hidroxi-4-propionilfenoxi)-3-cloro-2-propanol	sólido oleoso	100

5

10

15

20

25

TABLA II

	p.f. o p.e. °C	Rendimien- to, %	Análisis
oxi)-2-propanol	p.e. 2,0 136-140	44	
noxifenoxi)-3-cloro-2-	Aceite	100	Encontrado: C, 61,32; H, 7,01; Cl, 14,02; $C_{14}H_{19}ClO_3$ requiere : C, 62,10; H, 7,07; Cl, 13,10
oxifenoxi)-3-cloro-2-propanol	Aceite	60	
metilfenoxi)-3-cloro-	p.f. 112-116	63	Encontrado: C, 55,90; H, 6,09; Cl, 13,79; $C_{12}H_{15}ClO_4$ requiere : C, 55,71; H, 5,84; Cl, 13,71
propilfenoxi)-2-propanol	p.e. 0,6 123-127	73	Encontrado: C, 58,27; H, 6,8 ; Cl, 14,39; $C_{12}H_{16}ClFO_2$ requiere : C, 58,42; H, 6,54; Cl, 14,37
roxifenoxi)-3-cloro-	p.f. 100-104	61	Encontrado: C, 58,78; H, 6,08; Cl, 13,19; $C_{14}H_{17}ClO_4$ requiere : C, 59,05; H, 6,02; Cl, 12,45
propionilfenoxi)-3-	sólido oleoso	100	Encontrado: C, 60,17; H, 6,44; Cl, 12,23; $C_{15}H_{19}ClO_4$ requiere : C, 60,30; H, 6,41; Cl, 11,87

1 TABLA II (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. o p.e. °C	Rendimen- to, %	Análisis
36	1-(4-Acetil-2-etil-5-hidroxifenoxi)-3-cloro-2-propanol	p.e. 1,5 220 p.f. 65	74	Encontrado: C, 57,36; H, 6,37; Cl, 12,93; C ₁₃ H ₁₇ ClO ₄ requiere : C, 57,25; H, 6,28; Cl, 13,00
37	1-(4-Carboetoxifenoxi)-3-cloro-2-propanol	p.e. 0,5 170-172	75	Encontrado: C, 54,30; H, 5,51; Cl, 14,17; C ₁₁ H ₁₃ ClO ₄ requiere : C, 54,03; H, 5,36; Cl, 14,49.

10

15

20

25

1

TABLA II (continuación)

<u>Ej.</u>	<u>Compuesto</u>	<u>P.f. o p.e. °C</u>	<u>Rendimien to, %</u>	<u>-</u>
36	1-(4-Acetil-2-etil-5-hidroxifenoxi)-3-cloro-2-propanol	p.e. 1,5 220 p.f. 65	74	En re
37	1-(4-Carbometoxifenoxi)-3-cloro-2-propanol	p.e. 0,5 170-172	75	En re

10

15

20

25

TABLA II (continuación)

	P.f. o p.e. °C	Rendimien- to, %	Análisis
fenoxi)-3-cloro-	p.e. 1,5 p.f. 65	220 74	Encontrado: C, 57,36; H, 6,37; Cl, 12,93; $C_{13}H_{17}ClO_4$ requiere : C, 57,25; H, 6,28; Cl, 13,00
-cloro-2-propanol	p.e. 0,5 170-172	75	Encontrado: C, 54,30; H, 5,51; Cl, 14,17; $C_{11}H_{13}ClO_4$ requiere : C, 54,03; H, 5,36; Cl, 14,49.

1

EJEMPLO 383,4-Dihidro-7-(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-4-iminocumarina

5 A una suspensión agitada y caliente de 17,7 g (0,1 moles) de 3,4-dihidro-7-hidroxi-4-iminocumarina en 75 ml de dimetilformamida se añaden poco a poco 2,4 g (0,1 moles) de hidruro sódico y la mezcla se calienta a reflujo durante hora y media para completar la formación de la sal sódica. Se añade gota a gota a reflujo una solución de 18,7 g (0,1 moles) de 1-cloro-3-fenoxi-2-propanol en 10 ml de dimetilformamida seca y la mezcla se agita a reflujo durante 4 horas más. El disolvente se separa a vacío y se añaden 200 ml de agua al residuo. El sólido amarillo se filtra, se lava bien con agua y se seca a vacío sobre P_2O_5 para dar 30,0 g (92 %) de producto crudo que es adecuado para la mayoría de los fines. Por

10

15 recristalización en acetato de etilo se obtiene una sustancia que funde a $213-214^\circ$; ν_{max} (suspensión); 3320, 3200, 1690-1590 cm^{-1} región carbonílica compleja; τ (DMSO): 5,82 (5H, m), 5,35 (2H, s intercambiable ancho), 4,85 (1H, s), 3,20-2,52 (8H, m con un protón separado después de intercambio con

20 D_2O), 2,02 (1H, d). (Encontrado: C, 64,52; H, 5,26; N, 3,78; $C_{18}H_{17}NO_5 \cdot 1/2H_2O$ requiere: C, 64,28; H, 5,39; N, 4,16 %).

Por el mismo procedimiento se preparan los compuestos de la Tabla III.

25

1

TABLA III

El.	Compuesto	P. f. °C	Rendimien to, %	Análisis
39	7-(3-{4-Acetil-3-hidroxifenoxi }propoxi)-3,4-dihidro-4-aminocumarina	158-159	60	Encontrado: C, 64,90; H, 5,54; N, 3,49; C ₂₀ H ₁₉ NO ₆ requiere : C, 65,03; H, 5,18; N, 3,79
40	7-(3-{4-Acetilfenoxi }propoxi)-3,4-dihidro-4-aminocumarina	165-168	94	Encontrado: C, 67,59; H, 5,54; N, 3,92; C ₂₀ H ₁₉ NO ₅ requiere : C, 67,98; H, 5,42; N, 3,96
41	3,4-Dihidro-5-metil-7-(3-fenoxipropoxi)-4-aminocumarina	164-167	91	Encontrado: C, 69,81; H, 6,12; N, 3,96; C ₁₉ H ₁₉ NO ₄ requiere : C, 70,14; H, 5,89; N, 4,30
42	7-(3-{4-Carbonetoxifenoxi }propoxi)-3,4-dihidro-4-aminocumarina	155	100	Encontrado: C, 62,40; H, 5,49; N, 3,39; C ₂₀ H ₁₉ NO ₆ .H ₂ O requiere : C, 62,01; H, 5,46; N, 3,62
43	7-(3-{4-Carbonetoxifenoxi }-2-hidroxipropoxi)-3,4-dihidro-4-aminocumarina	212-215	94	Encontrado: C, 58,98; H, 5,04; N, 3,58; C ₂₀ H ₁₉ NO ₇ .H ₂ O requiere : C, 59,55; H, 5,25; N, 3,47

10

15

20

25

1

TABLA III

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %		
39	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxifenoxi)propoxi)-3,4-dihidro-4-iminocumarina	158-159	60	En	
5				re	
40	7-(3-(4-Acetilfenoxi)propoxi)-3,4-dihidro-4-iminocumarina	165-168	94	En	
				re	
41	3,4-Dihidro-5-metil-7-(3-fenoxipropoxi)-4-iminocumarina	164-167	91	En	
				re	
10	42	7-(3-(4-Carbometoxifenoxi)propoxi)-3,4-dihidro-4-iminocumarina	155	100	En
				re	
	43	7-(3-(4-Carbometoxifenoxi)-2-hidroxipropoxi)-3,4-dihidro-4-iminocumarina	212-215	94	En
				re	

15

20

25

TABLA III

	<u>P.f. °C</u>	<u>Rendimien to, %</u>	<u>Análisis</u>
roxifenoxi propo- nocumarina	158-159	60	Encontrado: C, 64,90; H, 5,54; N, 3,49; $C_{20}H_{19}NO_6$ requiere : C, 65,03; H, 5,18; N, 3,79.
oxi)-3,4-dihidro-4-	165-168	94	Encontrado: C, 67,59; H, 5,54; N, 3,92; $C_{20}H_{19}NO_5$ requiere : C, 67,98; H, 5,42; N, 3,96
fenoxipropoxi)-4-	164-167	91	Encontrado: C, 69,81; H, 6,12; N, 3,96; $C_{19}H_{19}NO_4$ requiere : C, 70,14; H, 5,89; N, 4,30
propoxi)-3,4-dihí-	155	100	Encontrado: C, 62,40; H, 5,49; N, 3,39; $C_{20}H_{19}NO_6 \cdot H_2O$ requiere : C, 62,01; H, 5,46; N, 3,62
)-2-hidroxipropoxi)- rina	212-215	94	Encontrado: C, 58,98; H, 5,04; N, 3,58; $C_{20}H_{19}NO_7 \cdot H_2O$ requiere : C, 59,55; H, 5,25; N, 3,47

1

EJEMPLO 44

4-Benciloxi-7-hidroxicumarina

Una solución de 1,78 g (0,01 moles) de 4,7-dihidroxicumarina en 7,5 ml de dimetilformamida seca se agita durante la
5 adición de 0,24 g (0,01 moles) de hidruro sódico al 100 % y la mezcla se agita durante una hora a 100°. Se añade gota a gota una solución de 1,27 g (0,01 moles) de cloruro de bencilo en 1 ml de dimetilformamida seca y se continúa agitando a 100° durante 4 horas más. Después de separar el disolvente a
10 vacío, se agrega agua y el sólido oleoso que precipita se separa. Por recristalización en etanol se obtienen 0,623 g (23 %) de compuesto del título, p.f. 234°; ν_{\max} (suspensión): 3150, 3050, 1710, 1630 cm^{-1} ; $\tau(\text{DMSO})$: 4,67 (2H, s), 4,19 (1H, s), 3,28 (1H, casi singlete), 3,20 (1H, d.d, J 2,0 Hz; 5,0 Hz),
15 2,66-2,26 (6H, m), un protón intercambiable ancho de campo bajo. (Encontrado: C, 71,51; H, 4,70; $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4$ requiere: C, 71,64; H, 4,51 %).

EJEMPLO 45

4-Benciloxi-7-(2-{4-fluorfenil}etoxi)cumarina

20 Se agita a reflujo durante 20 horas una mezcla de 5,36 g (0,02 moles) de 4-benciloxi-7-hidroxicumarina, 4,0 g de carbonato potásico anhidro y 4,06 g de 1-bromo-2-(4-fluorfenil)etano en 100 ml de acetona y la materia inorgánica se separa por
25 filtración. Por evaporación del filtrado a vacío se obtiene un aceite que solidifica rápidamente al rascar las paredes.

1 Se añaden 200 ml de cloroformo y la mezcla se filtra para se-
parar la 4-benciloxi-7-hidroxicumarina inalterada. Reevaporando
el filtrado se obtienen 3,34 g (43 %) de un sólido blanco,
p.f. 120°; ν_{\max} (suspensión): 1715, 1675, 1620 cm^{-1} ; $\tau(\text{CDCl}_3)$:
5 6,93 (2H, t, J 6,7 Hz), 5,80 (2H, t, J 6,7 Hz), 4,87 (2H, s),
4,38 (1H), 3,29-2,49 (6H, m), 2,32 (1H, d, J 10 Hz). (Encon-
trado: C, 73,75; H, 5,14; $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FO}_4$ requiere: C, 73,84; H,
4,91 %).

EJEMPLO 46

10 7-(3-(4-Acetilfenil)propoxi)-4-benciloxicumarina

Por alquilación de 2,68 g (0,01 moles) de 4-benciloxi-
7-hidroxicumarina con 2,41 g (0,01 moles) de 1-(4-acetilfenil)-
3-bromopropano como se ha descrito en el Ejemplo 45 se obtie-
nen 3,28 g (77 %) del compuesto del título, p.f. (etanol) 117°;
15 ν_{\max} (suspensión): 1725, 1682, 1620 cm^{-1} ; $\tau(\text{DMSO})$: 7,92 (2H, m),
7,48 (3H, s), 7,18 (2H, m), 5,94 (2H, t, J 6,4 Hz), 6,69 (2H,
s), 6,16 (1H, s), 3,17-2,00 (12H, m). (Encontrado: C, 75,14;
H, 5,52; $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5$ requiere: C, 75,68; H, 5,65 %).

EJEMPLO 47

20 2-Hidroxi-3-n-propil-4-(tetrahidropiran-3-iloxi)acetofenona

A una mezcla de 10 g de 2,4-dihidroxi-3-n-propilacetofe-
nona y 25 ml de dihidropirano se añaden 3 gotas de ácido clor-
hídrico concentrado. La mezcla se calienta y se consigue la di-
solución. Después de permanecer a la temperatura ambiente du-
rante la noche, se agrega éter y después una solución 2,5N de
25

1 hidróxido sódico. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan hasta dar un aceite que se destila para dar 12,05 g (77 %) de un éter que hierve a 152-172° a 0,4 mm; ν_{\max} (película): 2980 (ancho), 1725, 1630, 1590, 1494 cm^{-1} .

EJEMPLO 48

4-Hidroxi-8-n-propil-7-(tetrahidropiran-3-iloxi)cumarina

Una solución de 12,05 g (0,043 moles) de 2-hidroxi-3-propil-4-(tetrahidropiran-3-iloxi)acetofenona en 100 ml de benceno seco se agrega a una suspensión agitada de 2,40 g (0,1 moles) de hidruro sódico en 100 ml de benceno seco a lo largo de 30 minutos a reflujo. Al cabo de otros 10 minutos, se agrega a lo largo de una hora una solución de 10,7 g (0,087 moles) de carbonato de dioctilo en 100 ml de benceno y la mezcla se agita a reflujo durante la noche. Se añade agua a la solución enfriada y la fase acuosa parda se lava con éter, se enfría por debajo de 5°C y se acidula con precaución. Se separa un sólido amarillo pálido que se filtra y se lava bien con agua. Por recristalización se obtienen 6,986 g (53 %) de producto, p.f. 163-165°; ν_{\max} (suspensión): 2710, 2600, 1660, 1630, 1600 cm^{-1} . τ (DMSO): 9,08 (3H, t, J 7,0 Hz), 8,34 (8H, m), 7,25 (2H, m), 6,36 (2H, ancho), 4,50 (1H, s definido intercambiable), 4,33 (1H, s ancho), 2,62 (2H, cuartete AB, J 9,0 Hz; $\Delta\nu$ 35 Hz). Un protón intercambiable ancho de campo bajo. (Encontrado: C, 67,49; H, 6,89;

1 $C_{17}H_{20}O_5$ requiere: C, 67,09; H, 6,62 %).

EJEMPLO 49

4-Benciloxi-7-hidroxi-8-n-propilcumarina

5 Se añaden 0,528 g de hidruro sódico (exceso del 10 %) a una solución de 6,08 g (0,002 moles) de 4-hidroxi-8-n-propil-7-(tetrahidropiran-3-iloxi)cumarina en 10 ml de dimetilformamida seca y la mezcla agitada se lleva a 100°. Se añade a lo largo de 30 minutos una solución de 2,76 g (2,5 ml) de cloruro de bencilo (exceso del 10 %) en 2 ml de dimetilformamida seca y la mezcla se mantiene a 100-110°C durante 6 horas. Después de enfriar se separa el disolvente a vacío y se agrega agua. El sólido pegajoso precipitado se recoge en cloroformo, se lava con solución diluída de hidróxido sódico y después con agua y se seca. Por evaporación se obtiene un sólido
10 rosa que después de recristalizado en etanol da 1,533 g (19,5%) de cristales blancos del éter tetrahidropiranílico del compuesto del título, p.f. 146-147°; v_{max} (suspensión): 1735. 1625, 1615 cm^{-1} ; τ (DMSO): 9,11 (3H, t, J 7,5 Hz), 8,36 (8H, m), 7,28 (2H, t, J 7,5 Hz), 6,44 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,40 (1H, s),
15 4,18 (1H, s), 2,94 (1H, d, J 9 Hz), 2,58 (5H, m), 2,40 (1H, d, J 9 Hz). (Encontrado: C, 73,14; H, 6,78; $C_{24}H_{26}O_5$ requiere: C, 73,08; H, 6,64 %). Las aguas alcalinas de lavado dan por acidulación un alquitrán pardo que disolviéndolo en etanol deposita 0,205 g (15 %) del compuesto del título al dejarlo en
20 reposo. El producto funde a 213-214°; v_{max} (suspensión): 3050
25

1 (ancho), 1675, 1605, 1570 cm^{-1} ; τ (DMSO): 9,09 (3H, t, J 7,5
Hz), 8,46 (2H, t, J 7,4 Hz), 7,31 (2H, t J 7,5 Hz), 4,70 (2H,
s), 4,22 (1H, s), 3,15 (1H, d J 9 Hz), 2,56 (6H, m), un pro-
tón intercambiable en campo bajo. (Encontrado: C, 73,54; H,
5 6,07; $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4$ requiere: C, 73,53; H, 5,85 %).

Por descomposición del éter tetrahidrofuranílico aislado de la fase etérea con ácido metanólico se obtiene el compuesto del título con un rendimiento del 71 % y un punto de fusión de 212°, después de recristalizar.

10

EJEMPLO 50

7-(3-[4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi]-2-hidroxi-propoxi)-4-benciloxicumarina

Una solución de 5,36 g (6,02 moles) de 4-benciloxi-7-hidroxycumarina en 30 ml de dimetilformamida seca se trata
15 con 0,48 g (0,02 moles) de hidruro sódico al 100 % y se agita a 100° durante una hora aproximadamente. A esta solución se añade otra de 7 g de 1-(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-3-cloro-2-propanol en 2 ml de dimetilformamida y la mezcla se agita a 100°C durante 4 horas más. Después de separar el
20 disolvente a vacío, se agrega agua y el producto se extrae en cloroformo. Por cromatografía del extracto en 300 g de gel de sílice e luyendo con cloroformo se obtiene el compuesto del título en forma de sólido cristalino blanco de R_f 0,38, p.f. (etanol) 172-173°. Rendimiento: 4,38 g (42 %). ν_{max} (suspensión):
25 1715, 1630, 1620 cm^{-1} . τ (DMSO): 9,19 (3H, t, J 7,0 Hz), 8,58

1 (2H, sextuplete, J 7,0 Hz), 7,48. (3H, s = 2H m), 6,71 (1H,
intercambiable definido), 5,80 (5H, s), 4,68 (2H, s), 4,50
(1H, intercambiable ancho), 4,13 (1H, s), 3,32 (1H, d, J 9
5 Hz), 3,12-2,15 (2H, m), un protón intercambiable definido
en campo bajo. (Encontrado: C, 69,30; H, 5,80; $C_{30}H_{30}O_8$ re-
quiere: C, 69,49; H, 5,83 %).

Por un procedimiento análogo, aunque no siempre nece-
sitando cromatografía, se preparan los compuestos de la Ta-
bla IV.

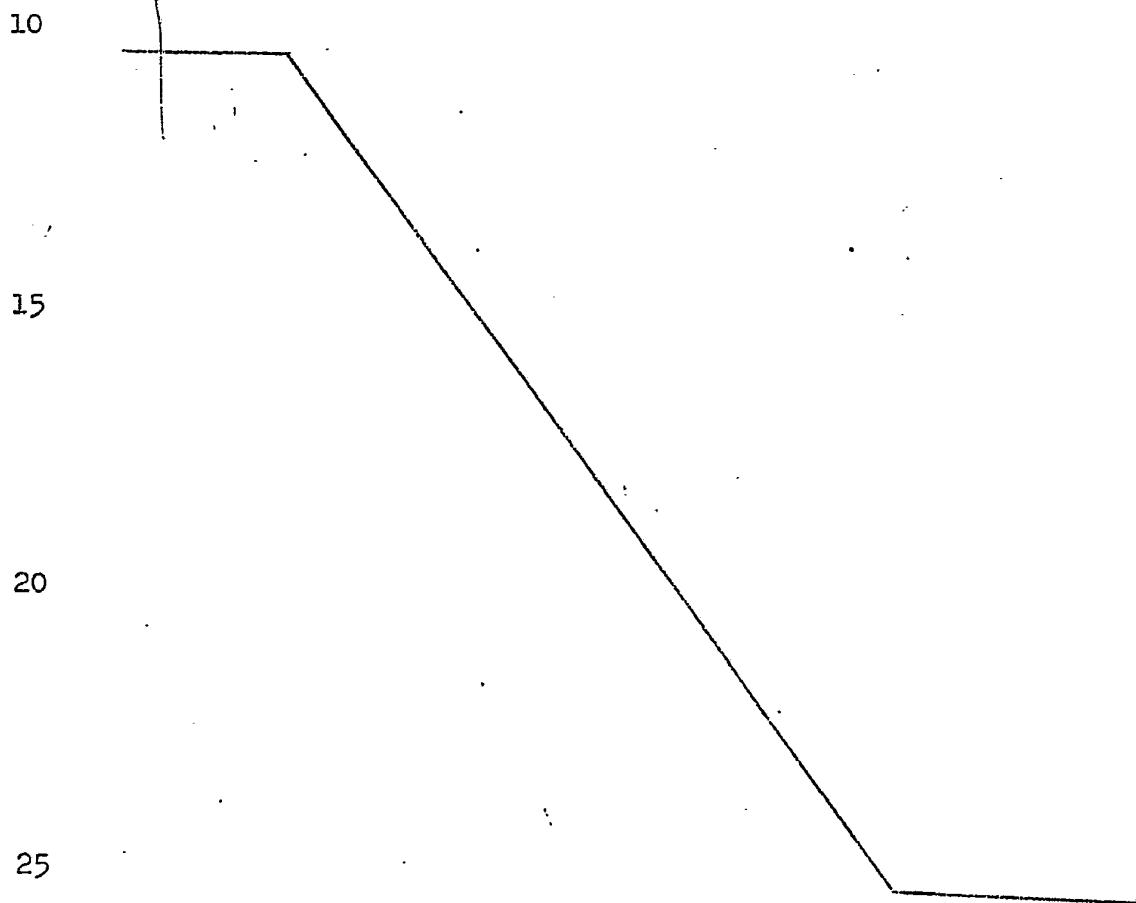


TABLA IV

Ej.	Compuesto	P. f. °C	Rendimien- to, %	Análisis
51	4-Benciloxi-7-(4-clorofenoximetoxi)- cumarina	146-147	62	Encontrado: C, 67,69; H, 4,33; Cl, 8,64; C ₂₃ H ₁₇ ClO ₅
52	7-(2-(4-Acetil-2-hidroxi-3-n-propilfeno- xi)etoxi)-4-benciloxi-cumarina	175-176	41	requiere : C, 67,57; H, 4,19; Cl, 8,67 Encontrado: C, 71,21; H, 5,80; C ₂₉ H ₂₈ O ₇ requiere : C, 72,30; H, 5,78;
53	4-Benciloxi-7-(3-(4-carboxetoxifenoxi)- propoxi)cumarina	153-155	69	Encontrado: C, 70,42; H, 5,60; C ₂₇ H ₂₄ O ₇ requiere : C, 70,43; H, 5,25
54	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfeno- noxil)propoxi)-4-benciloxicumarina	190	32	Encontrado: C, 71,77; H, 6,29; C ₃₀ H ₃₀ O ₇ requiere : C, 71,70; H, 6,02
55	4-Benciloxi-7-(2-hidroxi-3-(2-n-propil- fenoxi)cumarina	109-110	26	Encontrado: C, 73,04; H, 6,05; C ₂₈ H ₂₈ O ₆ requiere : C, 73,04; H, 6,13
56	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-fenoxi)-2-hi- droxi)propoxi)-4-benciloxicumarina	192-195	33	crudo
57	7-(3-(4-Acetil-2-n-propilfenoxi)-2-hi- droxi)propoxi)-4-benciloxicumarina	154	18	Encontrado: C, 71,85; H, 6,05; C ₃₀ H ₃₀ O ₇ requiere : C, 71,70; H, 6,02

1.

TABLA IV

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	
51	4-Benciloxi-7-(4-clorofenoximetoxi)- cumarina	146-147	62	Enc
5				rec
52	7-(2-(4-Acetil-2-hidroxi-3-n-propilfeno- xi)etoxi)-4-benciloxi-cumarina	175-176	41	Enc
				rec
53	4-Benciloxi-7-(3-(4-carbometoxifenoxi) propoxi)cumarina	153-155	69	Enc
				rec
54	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfeno- noxipropoxi)-4-benciloxicumarina	190	32	Enc
10				rec
55	4-Benciloxi-7-(2-hidroxi-3-(2-n-propil- fenoxi)cumarina	109-110	26	Enc
				rec
56	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hi- droxipropoxi)-4-benciloxicumarina	192-195	33	
57	7-(3-(4-Acetil-2-n-propilfenoxi)-2-hi- droxipropoxi)-4-benciloxicumarina	154	18	Enc
15				rec

15

20

25

TABLA IV

	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
ofenoximetoxi)	146-147	62	Encontrado: C, 67,69; H, 4,33; Cl, 8,64; $C_{23}H_{17}ClO_5$ requiere : C, 67,57; H, 4,19; Cl, 8,67
i-3-n-propilfeno- i-cumarina	175-176	41	Encontrado: C, 71,21; H, 5,80; $C_{29}H_{28}O_7$ requiere : C, 72,30; H, 5,78;
ometoxifenoxi}	153-155	69	Encontrado: C, 70,42; H, 5,60; $C_{27}H_{24}O_7$ requiere : C, 70,43; H, 5,25
i-2-n-propilfe- iloxicumarina	190	32	Encontrado: C, 71,77; H, 6,29; $C_{30}H_{30}O_7$ requiere : C, 71,70; H, 6,02
i-3-(2-n-propil-	109-110	26	Encontrado: C, 73,04; H, 6,05; $C_{28}H_{28}O_6$ requiere : C, 73,04; H, 6,13
ifenoxi}-2-hi- iloxicumarina	192-195	33	crudo
ilfenoxi}-2-hi- iloxicumarina	154	18	Encontrado: C, 71,85; H, 6,05; $C_{30}H_{30}O_7$ requiere : C, 71,70; H, 6,02

TABLA IV (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Re. dimien to, %	Análisis
58	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n etilfenoxi)-2-hidroxi)propoxi)-4-benciloxicumarina	157	30	Encontrado: C, 67,24; H, 5,44; C ₂₈ H ₂₆ O ₈ 0,5H ₂ O requiere : C, 67,32; H, 5,45
59	7-(3-(4-Acetil-2-etil-5-hidroxi)fenoxi)-2-hidroxi-propoxi)-4-benciloxicumarina	195	37	Encontrado : C, 68,98; H, 5,67; C ₂₉ H ₂₈ O ₈ requiere : C, 69,04; H, 5,59
60	7-(3-(2-Alil-3-hidroxi-4-propionilfenoxi)-2-hidroxi-xipropoxi)-4-benciloxicumarina	117	25	Encontrado : C, 70,19; H, 5,54; C ₃₁ H ₃₀ O ₈ requiere : C, 70,17; H, 5,70
61	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-xipropoxi)-8-metil-4-benciloxicumarina	201-203	37	Encontrado : C, 68,83; H, 6,04; C ₃₁ H ₃₃ O ₈ 0,5 H ₂ O requiere : C, 68,61; H, 6,31
62	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-xipropoxi)-8-alil-4-benciloxicumarina	espuma	41	R _f (CHCl ₃ /SiO ₂) 0,50
63	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-xipropoxi)-8-n-propil-4-benciloxicumarina	espuma	38	R _f (CHCl ₃ /SiO ₂) 0,43
64	4-Benciloxi-7-(2-hidroxi-3-(4-fluor-2-n-propilfenoxi)propoxi)cumarina	p.f. 124-126	41	Encontrado: C, 70,08; H, 5,76; C ₂₈ H ₂₇ FO ₆ requiere : C, 70,28; H, 5,69

1

5

10

15

20

25

1

TABLA IV (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %
58	7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi-2-m etilfenoxi}- 2-hidroxipropoxi)-4-benciloxicumarina	157	30
5	59 7-(3-{4-Acetil-2-etil-5-hidroxifenoxi}-2-hidroxi- propoxi)-4-benciloxicumarina	195	37
60	7-(3-{2-Alil-3-hidroxi-4-propionilfenoxi}-2-hidro- xiropoxi)-4-benciloxicumarina	117	25
61	7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidro xiropoxi)-8-metil-4-benciloxicumarina	201-203	37
10	62 7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidro xiropoxi)-8-alil-4-benciloxicumarina	espuma	41
63	7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidro xiropoxi)-8-n-propil-4-benciloxicumarina	espuma	38
64	4-Benciloxi-7-(2-hidroxi-3-{4-flúor-2-n-propilfeno xi}propoxi)cumarina	p.f. 124-126	41

15

20

25

TABLA IV (continuación)

	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
oxi-2-m etilfenoxi} - 4-benciloxicumarina	157	30	Encontrado: C, 67,24; H, 5,44; C ₂₈ H ₂₆ O ₈ 0,5H ₂ O requiere : C, 67,32; H, 5,45
droxifenoxi}-2-hidroxi- umarina	195	37	Encontrado : C, 68,98; H, 5,67; C ₂₉ H ₂₈ O ₈ requiere : C, 69,04; H, 5,59
propionilfenoxi}-2-hidro- xicumarina	117	25	Encontrado : C, 70,19; H, 5,54; C ₃₁ H ₃₀ O ₈ requiere : C, 70,17; H, 5,70
2-n-propilfenoxi}-2-hidro -benciloxicumarina	201-203	37	Encontrado : C, 68,83; H, 6,04; C ₃₁ H ₃₃ O ₈ 0,5 H ₂ O requiere : C, 68,61; H, 6,31
2-n-propilfenoxi}-2-hidro -benciloxicumarina	espuma	41	R _f (CHCl ₃ /SiO ₂) 0,50
2-n-propilfenoxi}-2-hidro il-4-benciloxicumarina	espuma	38	R _f (CHCl ₃ /SiO ₂) 0,43
3-(4-flúor-2-n-propilfeno	p.f. 124-126	41	Encontrado: C, 70,08; H, 5,76; C ₂₈ H ₂₇ FO ₆ requiere : C, 70,28; H, 5,69

EJEMPLO 65

4-Hidroxi-7-(3-fenoxipropoxi)cumarina

Se añade una solución de 14,55 g (0,0509 moles) de 2-hidroxi-4-(3-fenoxipropoxi)acetofenona en 100 ml de benceno seco a una suspensión agitada y a reflujo de hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (4,60 g, 0,115 moles) en 100 ml de benceno seco, a lo largo de 30 minutos. Al cabo de otros 10 minutos se agrega a lo largo de una hora a reflujo una solución de 12,02 g (0,102 moles) de carbonato de dietilo en 100 ml de benceno seco y la solución se mantiene a reflujo durante 19 horas más. Después de enfriar, la mezcla se vierte sobre 550 ml de ácido clorhídrico 2N enfriado con hielo y el sólido precipitado se separa por filtración y se lava bien con agua. Por recristalización en etanol en presencia de carbón activo se obtienen 10,35 g (65 %) del compuesto del título en forma de sólido blanco, p.f. 190-192° (desc.); v_{\max} (suspensión): 3270, 2600 (ancho), 1715, 1650, 1610 cm^{-1} ; τ (DMSO): 7,74 (2H, quintete, J 6,5 Hz), 5,80 (2H, t, J 5,5 Hz), 5,68 (2H, t, J 7,0 Hz), 4,38 (1H, s), 3,17-2,48 (7H, m), 2,20 (1H, d, J 9,0 Hz), un protón intercambiable de campo bajo. (Encontrado: C, 69,22; H, 5,21; $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$ requiere: C, 69,22; H, 5,16 %).

Los compuestos indicados en la Tabla V se preparan de forma análoga.

TABLA V

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
66	4-Hidroxi-6-(2-feniletoksi)cumarina	189	71	Encontrado: C, 71,95; H, 4,95; C ₁₇ H ₁₄ O ₄ requiere : C, 72,33; H, 5,00
67	4-Hidroxi-7-(2-feniletoksi)cumarina	203	49	Encontrado: C, 72,34; H, 4,98; C ₁₇ H ₁₄ O ₄ requiere : C, 72,33; H, 5,00
68	4-Hidroxi-6-(3-fenilpropoxi)cumarina	212	83	Encontrado: C, 73,02; H, 5,62; C ₁₈ H ₁₆ O ₄ requiere : C, 72,96; H, 5,44
69	4-Hidroxi-7-(3-fenilpropoxi)cumarina	255	56	Encontrado: C, 72,77; H, 5,70; C ₁₈ H ₁₆ O ₄ requiere : C, 72,96; H, 5,44
70	4-Hidroxi-7-(4-fenilbutoxi)cumarina	192	42	Encontrado: C, 73,62; H, 5,87; C ₁₉ H ₁₈ O ₄ requiere : C, 73,53; H, 5,85
71	7-(4-[4-Clorofenil]butoxi)-4-hidroxycumarina	209-210,5	63	Encontrado: C, 66,05; H, 4,95; Cl, 10,46; C ₁₉ H ₁₇ ClO ₄ requiere : C, 66,19; H, 4,97; Cl, 10,28
72	4-Hidroxi-7-(4-(4-Metilfenil]butoxi)cumarina	198-201	57	Encontrado: C, 73,80; H, 6,14; C ₂₀ H ₂₀ O ₄ requiere : C, 74,07; H, 6,17
73	4-Hidroxi-6-(2-fenoxietoxi)cumarina	211	39	Encontrado: C, 68,67; H, 4,79; C ₁₇ H ₁₄ O ₅ requiere : C, 68,45; H, 4,73

1

TABLA V.

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %		
66	4-Hidroxi-6-(2-feniletoksi)cumarina	189	71	Encoc requ	
5	67	4-Hidroxi-7-(2-feniletoksi)cumarina	203	49	Encoc requ
	68	4-Hidroxi-6-(3-fenilpropoxi)cumarina	212	83	Encoc requ
	69	4-Hidroxi-7-(3-fenilpropoxi)cumarina	255	56	Encoc requ
10	70	4-Hidroxi-7-(4-fenilbutoxi)cumarina	192	42	Encoc requ
	71	7-(4-{4-Clorofenil}butoxi)-4-hidroxicumarina	209-210,5	63	Encoc requ
15	72	4-Hidroxi-7-(4-{4-Metilfenil}butoxi)cumarina	198-201	57	Encoc requ
	73	4-Hidroxi-6-(2-fenoxietoksi)cumarina	211	39	Encoc requ

20

25

TABLA V

<u>Producto</u>	<u>P.f. °C</u>	<u>Rendimiento, %</u>	<u>Análisis</u>
metoxi)cumarina	189	71	Encontrado: C, 71,95; H, 4,95; $C_{17}H_{14}O_4$ requiere : C, 72,33; H, 5,00
etoxi)cumarina	203	49	Encontrado: C, 72,34; H, 4,98; $C_{17}H_{14}O_4$ requiere : C, 72,33; H, 5,00
isopropoxi)cumarina	212	83	Encontrado: C, 73,02; H, 5,62; $C_{18}H_{16}O_4$ requiere : C, 72,96; H, 5,44
secopropoxi)cumarina	255	56	Encontrado: C, 72,77; H, 5,70; $C_{18}H_{16}O_4$ requiere : C, 72,96; H, 5,44
cloroxi)cumarina	192	42	Encontrado: C, 73,62; H, 5,87; $C_{19}H_{18}O_4$ requiere : C, 73,53; H, 5,85
cloroxi)-4-hidroxycumarina	209-210,5	63	Encontrado: C, 66,05; H, 4,95; Cl, 10,46; $C_{19}H_{17}ClO_4$ requiere : C, 66,19; H, 4,97; Cl, 10,28
etilfenil]butoxi)cumarina	198-201	57	Encontrado: C, 73,80; H, 6,14; $C_{20}H_{20}O_4$ requiere : C, 74,07; H, 6,17
acetoxi)cumarina	211	39	Encontrado: C, 68,67; H, 4,79; $C_{17}H_{14}O_5$ requiere : C, 68,45; H, 4,73

TABLA V (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Re-dimensión to, %	Análisis
74	4-Hidroxí-7-(2-fenoxietoxi)cumarina	244	39	Encontrado: C, 68,50; H, 4,84; C ₁₇ H ₁₄ O ₅ requiere : C, 68,45; H, 4,73
75	4-Hidroxí-6-(3-fenoxipropoxi)cumarina	204-205	71	Encontrado: C, 69,18; H, 5,35; C ₁₈ H ₁₆ O ₅ requiere : C, 69,22; H, 5,16
76	4-Hidroxí-7-(4-fenoxibutoxi)cumarina	194	70	Encontrado: C, 69,92; H, 5,61; C ₁₉ H ₁₈ O ₅ requiere : C, 69,93; H, 5,56
77	4-Hidroxí-6-(5-fenoxipentoxi)cumarina	163-164	40	Encontrado: C, 66,61; H, 5,83; C ₂₀ H ₂₀ O ₅ · H ₂ O requiere : C, 67,03; H, 6,19
78	4-Hidroxí-7-(5-fenoxipentoxi)cumarina	180	49	Encontrado: C, 70,54; H, 6,00; C ₂₀ H ₂₀ O ₅ requiere : C, 70,57; H, 5,92
79	4-Hidroxí-6-(6-fenoxihexoxi)cumarina	162-163	58	Encontrado: C, 70,37; H, 6,47; C ₂₁ H ₂₂ O ₅ requiere : C, 71,17; H, 6,26
80	4-Hidroxí-7-(6-fenoxihexoxi)cumarina	170	22	Encontrado: C, 69,36; H, 6,12; C ₂₁ H ₂₂ O ₅ · 0,5H ₂ O requiere : C, 69,41; H, 6,38

1

TABLA V (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	
74	4-Hidroxi-7-(2-fenoxietoxi)cumarina	244	39	
5	75	4-Hidroxi-6-(3-fenoxipropoxi)cumarina	204-205	71
76	4-Hidroxi-7-(4-fenoxibutoxi)cumarina	194	70	
77	4-Hidroxi-6-(5-fenoxipentoxi)cumarina	163-164	40	
10	78	4-Hidroxi-7-(5-fenoxipentoxi)cumarina	180	49
79	4-Hidroxi-6-(6-fenoxihexoxi)cumarina	162-163	58	
15	80	4-Hidroxi-7-(6-fenoxihexoxi)cumarina	170	22

15

20

25

TABLA V (continuación)

	<u>P.f.°C</u>	<u>Requiere</u> <u>to, %</u>	<u>Análisis</u>
etoxi)cumarina	244	39	Encontrado: C, 68,50; H, 4,84; $C_{17}H_{14}O_5$ requiere : C, 68,45; H, 4,73
propoxi)cumarina	204-205	71	Encontrado: C, 69,18; H, 5,35; $C_{18}H_{16}O_5$ requiere : C, 69,22; H, 5,16
butoxi)cumarina	194	70	Encontrado: C, 69,92; H, 5,61; $C_{19}H_{18}O_5$ requiere : C, 69,93; H, 5,56
pentoxi)cumarina	163-164	40	Encontrado: C, 66,61; H, 5,83; $C_{20}H_{20}O_5 \cdot$ H_2O requiere : C, 67,03; H, 6,19
pentoxi)cumarina	180	49	Encontrado: C, 70,54; H, 6,00; $C_{20}H_{20}O_5$ requiere : C, 70,57; H, 5,92
hexoxi)cumarina	162-163	58	Encontrado: C, 70,37; H, 6,47; $C_{21}H_{22}O_5$ requiere : C, 71,17; H, 6,26
hexoxi)cumarina	170	22	Encontrado: C, 69,36; H, 6,12; $C_{21}H_{22}O_5 \cdot$ $0,5H_2O$ requiere : C, 69,41; H, 6,38

1 TABLA V (continuación)

Ej.	Compuesto	P. f. °C	Rendimien to, %	Análisis
81	7-(3-(4-clorofenoxi)propoxi)-4-hidroxi cumarina	230-234	71	Encontrado: C, 62,00; H, 4,76; Cl, 10,22 C ₁₈ H ₁₅ ClO ₅ requiere : C, 62,35; H, 4,36; Cl, 10,22
5	82 4-Hidroxi-7-(3-(4-metilfenoxi)propoxi) cumarina	209-212	69	Encontrado: C, 69,99; H, 5,86; C ₁₉ H ₁₈ O ₅ requiere : C, 69,93; H, 5,56
	83 4-Hidroxi-7-(3-(3-metilfenoxi)propoxi) cumarina	192	26	Encontrado: C, 69,75; H, 5,62; C ₁₉ H ₁₈ O ₅ . requiere : C, 69,93; H, 5,56
10	84 4-Hidroxi-7-(3-(2-metilfenoxi)propoxi) cumarina	203	24	Encontrado: C, 69,82; H, 5,80; C ₁₉ H ₁₈ O ₅ requiere : C, 69,93; H, 5,56
	85 4-Hidroxi-7-(3-(4-metoxifenoxi)propoxi) cumarina	193-196	73	Encontrado: C, 66,66; H, 5,52; C ₁₉ H ₁₈ O ₆ requiere : C, 66,66; H, 5,30
	86 7-(3-(4-fluorfenoxi)propoxi)-4-hidroxi cumarina	203-206	58	Encontrado: C, 65,66; H, 4,84; C ₁₈ H ₁₅ FO ₅ requiere : C, 65,45; H, 4,55
15	87 7-(3-(4-cianofenoxi)propoxi)-4-hidroxi cumarina	180-184	50	Encontrado: C, 67,81; H, 5,03; N, 3,92; C ₁₉ H ₁₅ NO ₅ requiere : C, 67,66; H, 4,45; N, 4,15
	89 4-Hidroxi-7-(3-(4-fenilfenoxi)propoxi) cumarina	240-242	76	Encontrado: C, 74,10; H, 5,32; C ₂₄ H ₂₀ O ₅ requiere : C, 74,23; H, 5,15

20

25

1

TABLA V (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	
	81 7-(3-{4-Clorofenoxi}propoxi)-4-hidroxi cumarina	230-234	71	Encontra requiere
5	82 4-Hidroxi-7-(3-{4-metilfenoxi}propoxi) cumarina	209-212	69	Encontra requiere
	83 4-Hidroxi-7-(3-{3-metilfenoxi}propoxi) cumarina	192	26	Encontra requiere
	84 4-Hidroxi-7-(3-{2-metilfenoxi}propoxi) cumarina	203	24	Encontra requiere
10	85 4-Hidroxi-7-(3-{4-metoxifenoxi}propoxi) cumarina	193-196	73	Encontra requiere
	86 7-(3-{4-Fluorfenoxi}propoxi)-4-hidroxi cumarina	203-206	58	Encontra requiere
	87 7-(3-{4-Cianofenoxi}propoxi)-4-hidroxi cumarina	180-184	50	Encontra requiere
15	88 4-Hidroxi-7-(3-{4-fenilfenoxi}propoxi) cumarina	240-242	76	Encontra requiere

20

25

TABLA V (continuación)

	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
oxi)-4-hidroxi	230-234	71	Encontrado: C, 62,00; H, 4,76; Cl, 10,22 $C_{18}H_{15}ClO_5$ requiere : C, 62,35; H, 4,36; Cl, 10,22
fenoxi)propoxi)	209-212	69	Encontrado: C, 69,99; H, 5,86; $C_{19}H_{18}O_5$ requiere : C, 69,93; H, 5,56
fenoxi)propoxi)	192	26	Encontrado: C, 69,75; H, 5,62; $C_{19}H_{18}O_5$ requiere : C, 69,93; H, 5,56
fenoxi)propo-	203	24	Encontrado: C, 69,82; H, 5,80; $C_{19}H_{18}O_5$ requiere : C, 69,93; H, 5,56
ifenoxi)propo-	193-196	73	Encontrado: C, 66,66; H, 5,52; $C_{19}H_{18}O_6$ requiere : C, 66,66; H, 5,30
opoxi)-4-hidro-	203-206	58	Encontrado: C, 65,66; H, 4,84; $C_{18}H_{15}FO_5$ requiere : C, 65,45; H, 4,55
opoxi)-4-hidro-	180-184	50	Encontrado: C, 67,81; H, 5,03; N, 3,92; $C_{19}H_{15}NO_5$ requiere : C, 67,66; H, 4,45; N, 4,15
ifenoxi)propoxi)	240-242	76	Encontrado: C, 74,10; H, 5,32; $C_{24}H_{20}O_5$ requiere : C, 74,23; H, 5,15

1

TABLA V (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
89	4-Hidroxi-7-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi)cumarina	199-201	42	Encontrado: C, 72,12; H, 6,07; C ₂₂ H ₂₂ O ₅ requiere : C, 72,13; H, 6,01
90	6-Etil-4-hidroxi-7-(3-fenoxipropoxi)cumarina	233-234	73	Encontrado: C, 70,29; H, 6,12; C ₂₀ H ₂₀ O ₅ requiere : C, 70,58; H, 5,92
91	4-Hidroxi-7-(3-fenoxipropoxi)-8-n-propilcumarina	149-150	95	Encontrado: C, 70,88; H, 6,56; C ₂₁ H ₂₂ O ₅ requiere : C, 71,77; H, 6,26

10

15

20

25

1

TABLA V (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %
89	4-Hidroxi-7-(3-{5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi}cumarina	199-201	42
5 90	6-Etil-4-hidroxi-7-(3-fenoxipropoxi)cumarina	233-234	73
91	4-Hidroxi-7-(3-fenoxipropoxi)-8-n-propilcumarina	149-150	95

10

15

20

25

TABLA V (continuación)

o	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
,7,8-tetrahidro-2-naf-	199-201	42	Encontrado: C, 72,12; H, 6,07; $C_{22}H_{22}O_5$ requiere : C, 72,13; H, 6,01
enoxipropoxi)cumarina	233-234	73	Encontrado: C, 70,29; H, 6,12; $C_{20}H_{20}O_5$ requiere : C, 70,58; H, 5,92
opoxi)-8-n-propilcumarina	149-150	95	Encontrado: C, 70,88; H, 6,56; $C_{21}H_{22}O_5$ requiere : C, 71,77; H, 6,26

EJEMPLO 92

4-Hidroxi-7-(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)cumarina

Se agita a 100° durante 3-6 horas una solución de 6,5 g (0,02 moles) de 3,4-dihidro-7-(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-4-iminocumarina en 80 g de ácido sulfúrico al 50 % en peso/volumen. La solución roja pálida inicial precipita un sólido amarillo que después de enfriar y diluir con agua se separa por decantación. Después de varias decantaciones con agua, el sólido oleoso se recoge en etanol caliente, se trata con carbón activo, se filtra y el filtrado se diluye gradualmente con agua. El sólido oleoso precipitado cristaliza durante la noche para dar 2,934 g de un sólido de color ante, p.f. 145-175°. Por recristalización en metanol acuoso se obtienen 2,275 g (34 %) de un material que funde a 181-183°; v_{max} (suspensión): 3250, 3060, 1705, 1610 cm^{-1} ; τ (DMSO): 5,85 (5H, m), 4,75 (1H intercambiable ancho), 4,50 (1H, singlete intercambiable definido), 3,19-2,50 (7H, m complejo), 2,22 (1H, d, J 9,0 Hz), un singlete intercambiable en el campo bajo. (Encontrado: C, 65,48; H, 5,19; $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$ requiere: C, 65,85; H, 4,91 :).

De forma similar se preparan los compuestos de la Tabla VI.

1

TABLA VI

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimiento %, %	Análisis
93	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxifenoxi)propoxi)-4-hidroxicumarina	220-222	71	Encontrado: C, 65,02; H, 5,08; C ₂₀ H ₁₈ O ₇ requiere : C, 64,86; H, 4,90
94	7-(3-(4-Acetilfenoxi)propoxi)-4-hidroxicumarina	202-204	55	Encontrado: C, 67,39; H, 5,26; C ₂₀ H ₁₈ O ₆ requiere : C, 67,79; H, 5,12
95	4-Hidroxi-5-metil-7-(3'-fenoxipropoxi)cumarina	218-219	65	Encontrado: C, 70,31; H, 5,43; C ₁₉ H ₁₈ O ₅ requiere : C, 69,93; H, 5,56
96	7-(3-(4-Carboxifenoxi)propoxi)-4-hidroxicumarina	275-276	80	
97	7-(3-(4-Carboxifenoxi)-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxicumarina	169-172 (forma espura) 95		

10

15

20

25

1

TABLA VI

<u>Ej.</u>	<u>Compuesto</u>	<u>P.f. °C</u>	<u>Rendimien to, %</u>
93	7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi-fenoxi}propoxi)-4-hidroxicumarina	220-222	71
94	7-(3-{4-Acetilfenoxi}propoxi)-4-hidroxicumarina	202-204	55
95	4-Hidroxi-5-metil-7-(3'-fenoxipropoxi)cumarina	218-219	65
96	7-(3-{4-Carboxifenoxi}propoxi)-4-hidroxicumarina	275-276	80
97	7-(3-{4-Carboxifenoxi}-2-hidroxi-propoxi)-4-hidroxicumarina	169-172 (forma espura)	95

5

10

15

20

25

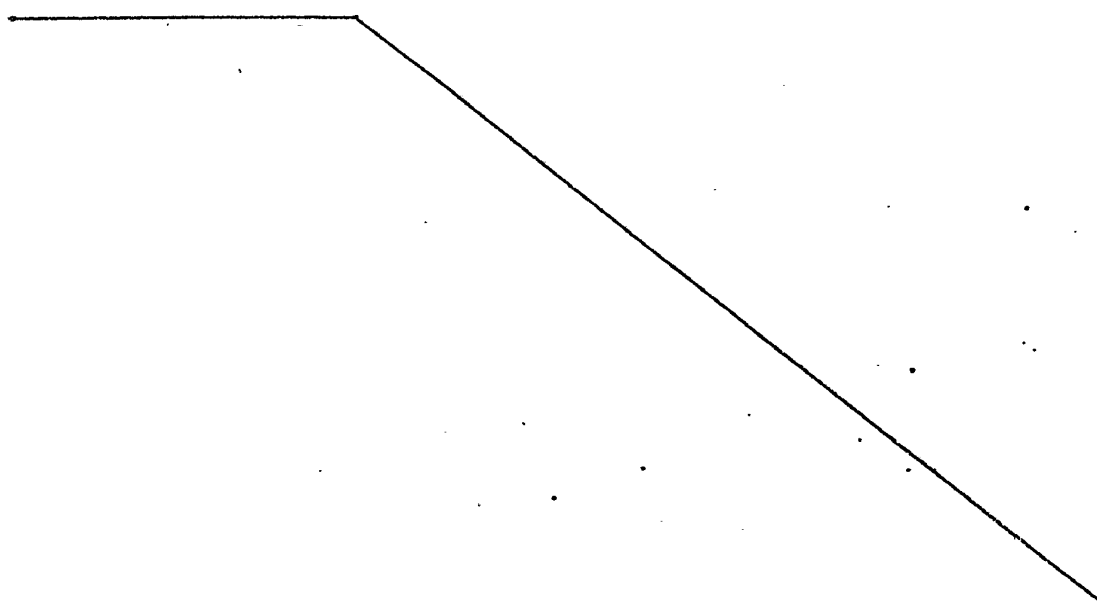


TABLA VI

	<u>P.f. °C</u>	<u>Rendimien to, %</u>	<u>Análisis</u>
oxifenoxi) propoxi)-	220-222	71	Encontrado: C, 65,02; H, 5,08; C ₂₀ H ₁₈ O ₇ requiere : C, 64,86; H, 4,90
xi)-4-hidroxicumarina	202-204	55	Encontrado: C, 67,39; H, 5,26; C ₂₀ H ₁₈ O ₆ requiere : C, 67,79; H, 5,12
oxipropoxi)cumarina	218-219	65	Encontrado: C, 70,31; H, 5,43; C ₁₉ H ₁₈ O ₅ requiere : C, 69,93; H, 5,56
oxi)-4-hidroxicumarina	275-276	80	
idroxipropoxi)-4-hidro	169-172 (forma espuma)	95	

1

EJEMPLO 987-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-propoxi)-
4-hidroxycumarina

5 Por hidrogenación de 3,42 g (0,0066 moles) de 7-(3-(4-
acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-propoxi)-4-bencil-
oxicumarina en 60 ml de dimetilformamida a la presión atmosféri-
ca, empleando carbón paladiado al 10 %, se obtienen 2,86 g del
compuesto del título en forma de espuma cromatográficamente
10 pura en capa fina. τ (DMSO): 9,13 (3H, t, J 6,7 Hz), 8,59 (2H,
m), 7,40 (3H, s), 7,40 (2H, m), 6,30 (1H, intercambiable ancho),
5,75 (5H, s), 4,75 (1H, intercambiable ancho), 4,50 (1H, ,
intercambiable), 3,30 (1H, d, J 9,3 Hz), 3,01 (2H, m), 2,23
(1H, d, J 9,6 Hz), 2,15 (1H, d, J 9,3 Hz); un protón intercam-
15 biable definido en campo bajo. Ion molecular a m/e 428.

15

Por un procedimiento similar se preparan los ejemplos
de la Tabla VII.

20

25

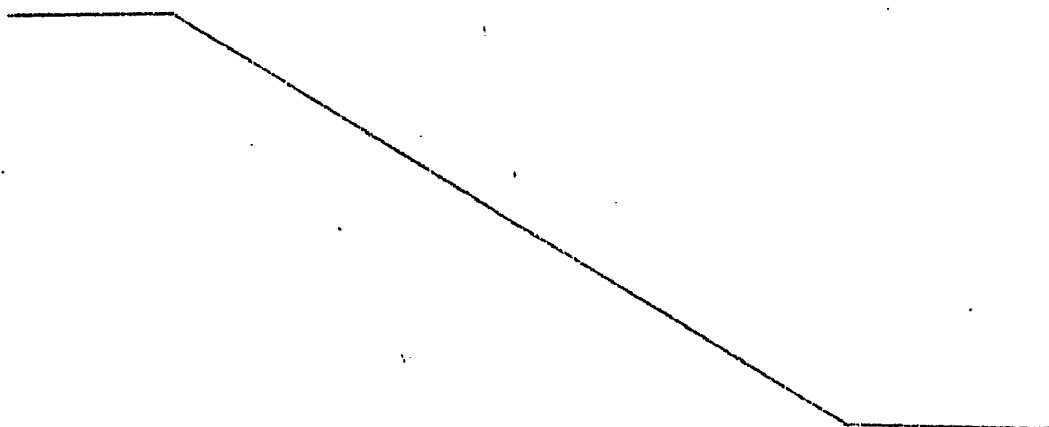


TABLA VII

El.	Compuesto	P.f.º	Rendimiento to, %	Análisis
99	7-(2-(4-Fluorfenil)etoxi)-4-hidroxicumarina	218	50	Encontrado: C, 67,46; H, 4,53; $C_{17}H_{13}FO_4$ requiere : C, 68,00; H, 4,36
100	7-(3-(4-Acetilfenil)propoxi)-4-hidroxicumarina	205	75	Encontrado: C, 71,25; H, 5,66; $C_{20}H_{18}O_5$ requiere : C, 70,99; H, 5,36
101	7-(3-(4-Clorofenoximetoxi)-4-hidroxicumarina	218	95	Encontrado: C, 60,63; H, 3,76; Cl, 11,17; $C_{16}H_{11}ClO_5$ requiere : C, 60,24; H, 3,48; Cl, 11,13
102	7-(2-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)etoxi)-4-hidroxicumarina	211-216	81	Encontrado: C, 66,48; H, 5,80; $C_{22}H_{22}O_7$ requiere : C, 66,32; H, 5,57
103	7-(3-(4-Carbometoxifenoxi)propoxi)-4-hidroxicumarina	218	83	Encontrado: C, 64,51; H, 5,08; $C_{20}H_{18}O_7$ requiere : C, 64,86; H, 4,90
104	4-Hidroxi-7-(2-hidroxi-3-(2-n-propilfenoxi)propoxi)cumarina	197	89	Encontrado: C, 66,87; H, 5,86; $C_{21}H_{20}O_6 \cdot O,5H_2O$ requiere : C, 66,48; H, 6,11
105	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi)fenoxi)-2-hidroxi-4-hidroxicumarina	205	60	crudo, no aislado

1

TABLA VII

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien- to, %	
99	7-(2-(4-Fluorfenil) etoxi)-4-hidroxi- cumarina	218	50	Encor requi
5	100 7-(3-(4-Acetilfenil) propoxi)-4-hidro- xicumarina	205	75	Encor requi
	101 7-(3-(4-Clorofenoximetoxi))-4-hidro- xicumarina	218	95	Encor requi
10	102 7-(2-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propil fenoxi)etoxi)-4-hidroxicumarina	211-216	81	Encor requi
	103 7-(3-(4-Carbometoxifenoxi)propoxi)- 4-hidroxicumarina	218	83	Encor requi
15	104 4-Hidroxi-7-(2-hidroxi-3-(2-n-pro pilfenoxi)propoxi)cumarina	197	89	Encor requi
	105 7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-hidroxi- 2-hidroxi-3-(2-n-propilfenoxi)propoxi)- 4-hidroxicumarina	205	60	

20

25

TABLA VII

	P.f. °C	Rendimiento, %	Análisis
oxi)-4-hidroxi-	218	50	Encontrado: C, 67,46; H, 4,53; $C_{17}H_{13}FO_4$ requiere : C, 68,00; H, 4,36
ropoxi)-4-hidro-	205	75	Encontrado: C, 71,25; H, 5,66; $C_{20}H_{18}O_5$ requiere : C, 70,99; H, 5,36
toxi)-4-hidro-	218	95	Encontrado: C, 60,63; H, 3,76; Cl, 11,17; $C_{16}H_{11}ClO_5$ requiere : C, 60,24; H, 3,48; Cl, 11,13
roxi-2-n-propil idroxicumarina	211-216	81	Encontrado: C, 66,48; H, 5,80; $C_{22}H_{22}O_7$ requiere : C, 66,32; H, 5,57
enoxi)propoxi)-	218	83	Encontrado: C, 64,51; H, 5,08; $C_{20}H_{18}O_7$ requiere : C, 64,86; H, 4,90
xi-3-(2-n-pro)cumarina	197	89	Encontrado: C, 66,87; H, 5,86; $C_{21}H_{20}O_6 \cdot 0,5H_2O$ requiere : C, 66,48; H, 6,11
roxifenoxi)- -4-hidroxicumarina	205	60	crudo, no aislado

TABLA VII (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimiento, %	Análisis
106	7-(3-(4-Acetil-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxicumarina			
107	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxicumarina	230	64	Encontrado: C, 62,78; H, 5,23; C ₂₁ H ₂₀ O ₃ requiere : C, 62,99; H, 5,04
108	7-(3-(4-Acetil-2-etil-5-hidroxi-fenoxi)-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxicumarina	240	87	Encontrado: C, 63,47; H, 5,50; C ₂₂ H ₂₂ O ₈ requiere : C, 63,76; H, 5,35
109	4-Hidroxi-7-(3-(3-hidroxi-4-propionil-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxipropoxi)cumarina	89	61	Encontrado: C, 65,22; H, 6,26; C ₂₄ H ₂₆ O ₈ requiere : C, 65,10; H, 5,92
110	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxi-8-metilcumarina	118-120	93	Encontrado: C, 62,47; H, 6,16; C ₂₄ H ₂₆ O ₈ ·H ₂ O requiere : C, 62,60; H, 6,13
111	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxi-8-n-propilcumarina	espuma	100	
112	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)propoxi)-4-hidroxicumarina	166	70	Encontrado: C, 66,74; H, 6,03; C ₂₃ H ₂₄ O ₇ requiere : C, 66,98; H, 5,86
113	7-(3-(4-Flor-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxicumarina	195	95	Encontrado: C, 65,24; H, 5,77; C ₂₁ H ₂₁ FO ₆ requiere : C, 64,94; H, 5,45

1

TABLA VII (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	
106	7-(3-{4-Acetil-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxi-propoxi)-4-hidroxicumarina			
5	107 7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi}-2-hidroxi-propoxi)-4-hidroxicumarina	230	64	Encc requ
	108 7-(3-{4-Acetil-2-etil-5-hidroxi-fenoxi}-2-hidroxi-propoxi)-4-hidroxicumarina	240	87	Encc requ
10	109 4-Hidroxi-7-(3-{3-hidroxi-4-propionil-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxi-propoxi)cumarina	89	61	Enco requ
	110 7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxi-propoxi)-4-hidroxi-8-metilcumarina	118-120	93	Enco requ
15	111 7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxi-propoxi)-4-hidroxi-8-n-propilcumarina	espuma	100	
	112 7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxi-propoxi)-4-hidroxicumarina	166	70	Enco requ
	113 7-(3-{4-Flúor-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxi-propoxi)-4-hidroxicumarina	195	95	Enco requ

20

25

TABLA VII (continuación)

	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
ilfenoxi}-2- droxicumarina			
i-2-metilfe xi)-4-hidro-	230	64	Encontrado: C, 62,78; H, 5,23; $C_{21}H_{20}O_3$ requiere : C, 62,99; H, 5,04
-hidroxifeno -4-hidroxi-	240	87	Encontrado: C, 63,47; H, 5,50; $C_{22}H_{22}O_8$ requiere : C, 63,76; H, 5,35
xi-4-propio- -2-hidroxi-	89	61	Encontrado: C, 65,22; H, 6,26; $C_{24}H_{26}O_8$ requiere : C, 65,10; H, 5,92
i-2-n-pro- ropoxi)-4- na	118-120	93	Encontrado: C, 62,47; H, 6,16; $C_{24}H_{26}O_8 \cdot H_2O$ requiere : C, 62,60; H, 6,13
i-2-n-propil oxi)-4-hidro	espuma	100	
i-2-n-propil roxicumarina	166	70	Encontrado: C, 66,74; H, 6,03; $C_{23}H_{24}O_7$ requiere : C, 66,98; H, 5,86
lfenoxi}-2- roxicumarina	195	95	Encontrado: C, 65,24; H, 5,77; $C_{21}H_{21}FO_6$ requiere : C, 64,94; H, 5,45

1

EJEMPLO 114

7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxiopropoxi)-
4-hidroxi-3-nitrocumarina

5

10

15

Se agregan 9 ml de ácido nítrico fumante a una suspensión agitada de 2,8 g de 7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxiopropoxi)-4-hidroxycumarina en 300 ml de cloroformo a lo largo de una hora a 0° y la mezcla oscura se agita durante media hora más a esta temperatura. Se añaden 150 ml de ácido clorhídrico diluido y el cloroformo se separa a vacío a 0°. El sólido que se forma se separa por filtración y se recristaliza en metanol dando 2,42 g (78 %) de un sólido amarillo que funde a 201-203° (desc.); v_{\max} (suspensión): 3350 (ancho), 1770, 1620, 1610, 1540 cm^{-1} ; τ (DMSO): 9,17 (3H, t, J 6,9 Hz), 8,55 (2H, m, J 7 Hz), 7,43 (3H, s = 2H, m), 5,78 (5H, s), 3,20 (3H, m), 2,16 (2H, s intercambiable), 2,16 (2H, casi doblete), un protón intercambiable ancho en campo bajo). (Encontrado: C, 58,49; H, 5,07; N, 3,04; $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_{10}$ requiere: C, 58,35; H, 4,90; N, 2,96 %).

20

La sal sódica, preparada de la forma habitual, tiene un punto de fusión de 262° (desc.); v_{\max} (suspensión): 1720, 1620, 1605 cm^{-1} . (Encontrado: C, 56,01; H, 4,77; N, 2,80; Na, 4,73; $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NNaO}_{10}$ requiere: C, 55,76; H, 4,48; N, 2,83; Na, 4,64 %).

25

Por un procedimiento similar se preparan los ejemplos indicados en la Tabla VIII.

TABLA VIII

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
115	4-Hidroxi-3-nitro-6-(2-feniletcoxi)cumarina	166	73	Encontrado: C, 62,09; H, 3,56; N, 4,35; $C_{17}H_{13}NO_6$ requiere : C, 62,39; H, 4,00; N, 4,28; sal sódica : p.f. 230°
116	4-Hidroxi-3-nitro-7-(2-feniletcoxi)cumarina	154	83	Encontrado: C, 62,39; H, 4,12; N, 4,14; $C_{17}H_{13}NO_6$ requiere : C, 62,39; H, 4,00; N, 4,28
117	7-(2-(4-Fluorfenil)etoxi)-4-hidroxi-3-nitro cumarina	162	95	Encontrado: C, 58,92; H, 3,69; N, 4,25; $C_{17}FNO_6$ requiere : C, 59,13; H, 3,50; N, 4,06
118	4-Hidroxi-3-nitro-6-(3-fenilpropoxi)cumarina	137-138	79	Encontrado: C, 63,38; H, 4,51; N, 4,17; $C_{18}H_{15}NO_6$ requiere : C, 63,34; H, 4,43; N, 4,10; sal sódica : p.f. 226-227°
119	4-Hidroxi-3-nitro-7-(3-fenilpropoxi)cumarina	192-195	73	Encontrado: C, 63,34; H, 4,57; N, 4,31; $C_{18}H_{15}NO_6$ requiere : C, 63,34; H, 4,43; N, 4,10

1

TABLA VIII

<u>Ej.</u>	<u>Compuesto</u>	<u>P.f. °C</u>	<u>Rendimien to, %</u>
115	4-Hidroxi-3-nitro-6-(2-feniletoksi)cumarina	166	73
5			
116	4-Hidroxi-3-nitro-7-(2-feniletoksi)cumarina	154	83
10			
117	7-(2-{4-Fluorfenil} etoxi)-4-hidroxi-3-nitro cumarina	162	95
118	4-Hidroxi-3-nitro-6-(3-fenilpropoxi)cumarina	137-138	79
15			
119	4-Hidroxi-3-nitro-7-(3-fenilpropoxi)cumarina	192-195	73

20

25

TABLA VIII

<u>uesto</u>	<u>P.f. °C</u>	<u>Rendimien to, %</u>	<u>Análisis</u>
(2-feniletoksi)cumarina	166	73	Encontrado: C, 62,09; H, 3,36; N, 4,35; $C_{17}H_{13}NO_6$ requiere : C, 62,39; H, 4,00; N, 4,28; sal sódica : p.f. 230°
(2-feniletoksi)cumarina	154	83	Encontrado: C, 62,39; H, 4,12; N, 4,14; $C_{17}H_{13}NO_6$ requiere : C, 62,39; H, 4,00; N, 4,28
toxi)-4-hidroxi-3-nitro	162	95	Encontrado: C, 58,92; H, 3,69; N, 4,25; $C_{17}H_{13}NO_6$ requiere : C, 59,13; H, 3,50; N, 4,06
(3-fenilpropoxi)cumarina	137-138	79	Encontrado: C, 63,38; H, 4,51; N, 4,17; $C_{18}H_{15}NO_6$ requiere : C, 63,34; H, 4,43; N, 4,10; sal sódica : p.f. 226-227°
(3-fenilpropoxi)cumarina	192-195	73	Encontrado: C, 63,34; H, 4,57; N, 4,31; $C_{18}H_{15}NO_6$ requiere : C, 63,34; H, 4,43; N, 4,10

TABLA VIII (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
120	7-(3-(4-Acetilfenil)propoxi)-4-hidroxi-3-ni- trocumarina	135	70	Encontrado: C, 62,36; H, 4,66; N, 3,52; $C_{20}H_{17}NO_7$ requiere : C, 62,66; H, 4,47; N, 3,65; sal sódica : P.f. 200°
121	4-Hidroxi-3-nitro-7-(4-fenilbutoxi)cumarina	132	88	Encontrado: C, 63,98; H, 4,89; N, 4,03; $C_{19}H_{17}NO_6$ requiere : C, 63,72; H, 4,82; N, 3,94
122	7-(4-(4-Clorofenil)butoxi)-4-hidroxi-3-ni- trocumarina	157-160	62	Encontrado: C, 58,81; H, 4,16; N, 3,91; Cl, 9,00; $C_{19}H_{16}ClNO_6$
123	4-Hidroxi-7-(4-(4-metilfenil)butoxi)-3-ni- trocumarina	145-147	88	requiere : C, 58,54; H, 4,14; N, 3,59; Cl, 9,10 Encontrado: C, 64,52; H, 5,09; N, 3,73; $C_{20}H_{19}NO_6$ requiere : C, 65,04; H, 5,15; N, 3,79
124	7-(4-Clorofenoximatoxi)-4-hidroxi-3-nitro cumarina	130	70	Encontrado: C, 52,92; H, 2,69; N, 3,86; Cl, 9,97; $C_{16}H_{10}ClNO_7$ requiere : C, 52,83; H, 2,77; N, 3,85; Cl, 9,75; sal sódica: P.f. 229-230°

1

5

10

15

20

25

1

TABLA VIII (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	
120	7-(3-{4-Acetilfenil}propoxi)-4-hidroxi-3-ni- trocumarina	135	70	Enc
5				req sól
121	4-Hidroxi-3-nitro-7-(4-fenilbutoxi)cumarina	132	88	Enc
				req
122	7-(4-{4-Clorofenil}butoxi)-4-hidroxi-3-ni- trocumarina	157-160	62	Enc
10				req
123	4-Hidroxi-7-(4-{4-metilfenil}butoxi)-3-ni- trocumarina	145-147	88	Enc
				req
124	7-(4-Clorofenoximetóxi)-4-hidroxi-3-nitro cumarina	130	70	Enc

15

20

25



TABLA VIII (continuación)

Nombre	P.f. °C	Rendimiento, %	Análisis
4-(4-hidroxifenil)-4-hidroxi-3-nitro	135	70	Encontrado: C, 62,36; H, 4,66; N, 3,52; $C_{20}H_{17}NO_7$ requiere : C, 62,66; H, 4,47; N, 3,65; sal sódica : p.f. 200°
4-(4-hidroxifenil)butoxi)cumarina	132	88	Encontrado: C, 63,98; H, 4,89; N, 4,03; $C_{19}H_{17}NO_6$ requiere : C, 63,72; H, 4,82; N, 3,94
4-(4-hidroxifenil)-4-hidroxi-3-nitro	157-160	62	Encontrado: C, 58,81; H, 4,16; N, 3,91; Cl, 9,00; $C_{19}H_{16}ClNO_6$ requiere : C, 58,54; H, 4,14; N, 3,59; Cl, 9,10
4-(4-hidroxifenil)butoxi)-3-nitro	145-147	88	Encontrado: C, 64,52; H, 5,09; N, 3,73; $C_{20}H_{19}NO_6$ requiere : C, 65,04; H, 5,15; N, 3,79
4-(4-hidroxifenil)-4-hidroxi-3-nitro	130	70	Encontrado: C, 52,92; H, 2,69; N, 3,86; Cl, 9,97; $C_{16}H_{10}ClNO_7$ requiere : C, 52,83; H, 2,77; N, 3,85; Cl, 9,75; sal sódica: p.f. 229-230°

1

TABLA VIII (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
125	4-Hidroxí-3-nitro-6-(2-fenoxietoxi)cumarina	164-165	45	Encontrado: C, 59,57; H, 3,80; N, 3,86; $C_{17}H_{13}NO_7$
126	4-Hidroxí-3-nitro-7-(2-fenoxietoxi)cumarina	188	69	requiere : C, 59,48; H, 3,81; N, 4,08 Encontrado: C, 59,70; H, 4,14; N, 3,72; $C_{17}H_{13}NO_7$
127	7-(2-(4-Acetil-3-hidroxí-2-n-propilfenoxi)- etoxi)-4-hidroxí-3-nitrocumarina	138-140	43	Encontrado: C, 60,57; H, 4,31; N, 3,65; $C_{18}H_{15}NO_7$
128	4-Hidroxí-3-nitro-6-(3-fenoxipropoxi)cumarina	148-150	82	requiere : C, 60,51; H, 4,23; N, 3,92 Encontrado: C, 60,39; H, 4,12; N, 4,01; $C_{18}H_{15}NO_7$
129	4-Hidroxí-3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)cu- marina			requiere : C, 60,51; H, 4,23; N, 3,92 sal de D-N-metilglucosamina: p.f. 130-132° Encontrado: C, 54,19; H, 5,80; N, 4,82; $C_{25}H_{32}NO_{12}$ requiere : C, 54,34; H, 5,84; N, 5,07

10

15

20

25

1

TABLA VIII (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien- to, %	
125	4-Hidroxi-3-nitro-6-(2-fenoxietoxi)cumarina	164-165	45	Enc
				rec
5 126	4-Hidroxi-3-nitro-7-(2-fenoxietoxi)cumarina	188	69	Enc
				rec
127	7-(2-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)- etoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina			
10 128	4-Hidroxi-3-nitro-6-(3-fenoxipropoxi)cumarina	138-140	43	Enc
				rec
129	4-Hidroxi-3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)cu- marina	148-150	82	Enc

15

20

25

TABLA VIII (continuación)

sto	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
5-(2-fenoxietoxi)cumarina	164-165	45	Encontrado: C, 59,57; H, 3,80; N, 3,86; $C_{17}H_{13}NO_7$ requiere : C, 59,48; H, 3,81; N, 4,08
7-(2-fenoxietoxi)cumarina	188	69	Encontrado: C, 59,70; H, 4,14; N, 3,72; $C_{17}H_{13}NO_7$ requiere : C, 59,48; H, 3,81; N, 4,08
hidroxi-2-n-propilfenoxi)- xi-3-nitrocumarina			
6-(3-fenoxipropoxi)cumarina	138-140	43	Encontrado: C, 60,57; H, 4,31; N, 3,65; $C_{18}H_{15}NO_7$ requiere : C, 60,51; H, 4,23; N, 3,92
7-(3-fenoxipropoxi)cu-	148-150	82	Encontrado: C, 60,39; H, 4,12; N, 4,01; $C_{18}H_{15}NO_7$ requiere : C, 60,51; H, 4,23; N, 3,92 sal de D-N-metilglucanamina: p.f. 130-132° Encontrado: C, 54,19; H, 5,80; N, 4,82; $C_{25}H_{32}NO_{12}$ requiere : C, 54,34; H, 5,84; N, 5,07

TABLA VIII (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimen to, %	Análisis
130	4-Hidroxi-5-metil-3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)- cumarina	134-137	67	Encontrado: C, 61,49; H, 4,62; N, 4,11; C ₁₉ H ₁₇ NO ₇ requiere : C, 61,45; H, 4,61; N, 3,77; sal sódica: p.f. 223-225°
131	4-Hidroxi-3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)-8-n-pro pilocumarina	136-137	84	Encontrado: C, 63,35; H, 5,54; N, 3,54; C ₂₁ H ₂₁ NO ₇ requiere : C, 63,15; H, 5,30; N, 3,51 sal sódica: p.f. 186° Encontrado: C, 59,88; H, 4,85; N, 2,99; Na, 5,90; C ₂₁ H ₂₀ NaO ₇ requiere : C, 59,86; H, 4,78; N, 3,32; Na, 5,46
132	6-Etil-4-hidroxi-3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)- cumarina	154-155	88	Encontrado: C, 62,02; H, 5,08; N, 3,77; C ₂₀ H ₁₉ NO ₇ requiere : C, 62,33; H, 4,97; N, 3,63 sal sódica: p.f. 257-258°
133	7-(3-(4-Clorofenoxi) propoxi)-4-hidroxi-3-ni- trocumarina	139-145	72	Encontrado: C, 55,18; H, 3,53; N, 3,55; Cl, 9,20; C ₁₈ H ₁₄ ClNO ₇ requiere : C, 55,18; H, 3,60; N, 3,58; Cl, 9,05

TABLA VIII (continuación)

1

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %
130	4-Hidroxi-5-metil-3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)- cumarina	134-137	67

5

131	4-Hidroxi-3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)-8-n-pro pilcumarina	136-137	84
-----	--	---------	----

10

132	6-Etil-4-hidroxi-3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)- cumarina	154-155	88
-----	---	---------	----

15

133	7-(3-[4-Clorofenoxi] propoxi)-4-hidroxi-3-ni- trocumarina	139-145	72
-----	--	---------	----

20

25

TABLA VIII (continuación)

Compuesto	P.f. °C	Rendimiento, %	Análisis
-3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)-	134-137	67	Encontrado: C, 61,49; H, 4,62; N, 4,11; $C_{19}H_{17}NO_7$ requiere : C, 61,45; H, 4,61; N, 3,77; sal sódica: p.f. 223-225°
-7-(3-fenoxipropoxi)-8-n-pro	136-137	84	Encontrado: C, 63,35; H, 5,54; N, 3,54; $C_{21}H_{21}NO_7$ requiere : C, 63,15; H, 5,30; N, 3,51 sal sódica: p.f. 186° Encontrado: C, 59,88; H, 4,85; N, 2,99; Na, 5,90; $C_{21}H_{20}NNaO_7$ requiere : C, 59,86; H, 4,78; N, 3,32; Na, 5,46
3-nitro-7-(3-fenoxipropoxi)-	154-155	88	Encontrado: C, 62,02; H, 5,08; N, 3,77; $C_{20}H_{19}NO_7$ requiere : C, 62,33; H, 4,97; N, 3,63 sal sódica: p.f. 257-258°
di) propoxi)-4-hidroxi-3-ni-	139-145	72	Encontrado: C, 55,18; H, 3,53; N, 3,55; Cl, 9,20; $C_{18}H_{14}ClNO_7$ requiere : C, 55,18; H, 3,60; N, 3,58; Cl, 9,05

TABLA VIII (continuación)

Ej.	Compuesto	P. f. °C	Rendimien to, %	Análisis
134	7-(3-{4-Carboxifenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitroumarina	239-240	55	Encontrado: C, 57,61; H, 4,08; N, 3,27; $C_{19}H_{15}NO_9$ requiere : C, 56,86; H, 3,77; N, 3,49
135	7-(3-{4-Carboxetoxifenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitroumarina	164-168	87	Encontrado: C, 57,80; H, 4,11; N, 3,41; $C_{20}H_{17}NO_9$ requiere : C, 57,83; H, 4,13; N, 3,37 sal sódica: P.f. 255-257°
136	7-(3-{4-Acetilfenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitroumarina	159-161	52	Encontrado: C, 60,44; H, 4,67; N, 3,36; $C_{20}H_{17}NO_8$ requiere : C, 60,15; H, 4,29; N, 3,51
137	4-Hidroxi-7-(3-(4-metil-2-nitrofenoxi}propoxi)-3-nitroumarina	183-185	20	Encontrado: C, 54,97; H, 4,18; N, 6,78; $C_{19}H_{16}N_2O$ requiere : C, 54,81; H, 3,87; N, 6,73
138	7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi}fenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitroumarina	199-200	75	Encontrado: C, 57,55; H, 4,28; N, 3,67; $C_{20}H_{17}NO_9$ requiere : C, 57,83; H, 4,13; N, 3,37 sal sódica: P.f. 265-267°
139	7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitroumarina	148	74	Encontrado: C, 60,36; H, 5,13; N, 2,87; $C_{23}H_{23}NO_9$ requiere : C, 60,39; H, 5,07; N, 3,06 sal sódica: P.f. 254°
140	7-(3-{4-Carboxifenoxi}-2-hidroxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitroumarina	220-221	49	Encontrado: C, 54,34; H, 3,87; N, 3,68; $C_{19}H_{15}NO_{11}$ requiere : C, 54,68; H, 3,62; N, 3,36

1

TABLA VIII (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	
5	134 7-(3-(4-Carboxifenoxi)propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina	239-240	55	Encont requie
	135 7-(3-(4-Carboxetoxifenoxi)propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina	164-168	87	Encont requie sal só
10	136 7-(3-(4-Acetilfenoxi)propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina	159-161	52	Encont requie
	137 4-Hidroxi-7-(3-(4-metil-2-nitrofenoxi)propoxi)-3-nitrocumarina	183-185	20	Encont requie
	138 7-(3-(4-Acetil-3-hidroxiifenoxi)propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina	199-200	75	Encont requie sal só
15	139 7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina	148	74	Encont requie sal só
20	140 7-(3-(4-Carboxifenoxi)-2-hidroxi)propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina	220-221	49	Encont requie

25

TABLA VIII (continuación)

Nombre	P.f. °C	Rendimiento, %	Análisis
propoxi)-4-hidroxi-3-	239-240	55	Encontrado: C, 57,61; H, 4,08; N, 3,27; $C_{19}H_{15}NO_9$ requiere : C, 56,86; H, 3,77; N, 3,49
xi)propoxi)-4-hidro-	164-168	87	Encontrado: C, 57,80; H, 4,11; N, 3,41; $C_{20}H_{17}NO_9$ requiere : C, 57,83; H, 4,13; N, 3,37 sal sódica: p.f. 255-257°
opoxi)-4-hidroxi-3-	159-161	52	Encontrado: C, 60,44; H, 4,67; N, 3,36; $C_{20}H_{17}NO_8$ requiere : C, 60,15; H, 4,29; N, 3,51
-2-nitrofenoxi}pro na	183-185	20	Encontrado: C, 54,97; H, 4,18; N, 6,78; $C_{19}H_{16}N_2O_8$ requiere : C, 54,81; H, 3,87; N, 6,73
ifenoxi}propoxi)-4- rina.	199-200	75	Encontrado: C, 57,55; H, 4,28; N, 3,67; $C_{20}H_{17}NO_9$ requiere : C, 57,83; H, 4,13; N, 3,37 sal sódica: p.f. 265-267°
xi-2-n-propilfenoxi}- xi-3-nitroumarina	148	74	Encontrado: C, 60,36; H, 5,13; N, 2,87; $C_{23}H_{23}NO_9$ requiere : C, 60,39; H, 5,07; N, 3,06 sal sódica: p.f. 254°
-2-hidroxipropoxi)- umarina	220-221	49	Encontrado: C, 54,34; H, 3,87; N, 3,68; $C_{19}H_{15}NO_{10}$ requiere : C, 54,68; H, 3,62; N, 3,36

1 TABLA VIII (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimiento to, %	Análisis
141	4-Hidróxi-7-(2-hidróxi-3-fenoxipropoxi)-3-nitro- trocumarina	179-180	50	Encontrado: C, 57,89; H, 4,05; N, 3,85; C ₁₈ H ₁₅ NO ₈ requiere : C, 57,91; H, 4,05; N, 3,75
142	7-(3-(4-Acetil-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxipropoxi)-4-hidróxi-3-nitrocumarina			
143	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxifenoxi)-2-hidroxipropoxi)-4-hidróxi-3-nitrocumarina	120	49	Encontrado: C, 54,74; H, 4,15; N, 3,31; C ₂₀ H ₁₇ NO ₁₀ .0,5H ₂ O requiere : C, 54,54; H, 4,12; N, 3,18 sal sódica: p.f. 235° (desc.)
144	7-(3-(4-Acetil-3-hidróxi-2-metilfenoxi)-2-hidroxipropoxi)-4-hidróxi-3-nitrocumarina	204	67	Encontrado: C, 55,49; H, 4,64; N, 2,94; C ₂₁ H ₁₉ NO ₁₀ .0,5H ₂ O requiere : C, 55,50; H, 4,43; N, 3,08 sal sódica: p.f. 185° (desc.)
145	7-(3-(4-Acetil-2-etil-5-hidroxifenoxi)-2-hidroxipropoxi)-4-hidróxi-3-nitrocumarina	150	30	Encontrado: C, 56,36; H, 4,66; N, 2,99; C ₂₂ H ₂₁ NO ₁₀ .0,5H ₂ O requiere : C, 56,41; H, 4,73; N, 2,99
146	6-(3-(4-Acetil-3-hidróxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxipropoxi)-4-hidróxi-3-nitrocumarina			

15

20

25

1

TABLA VIII (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimiento, %		
141	4-Hidroxi-7-(2-hidroxi-3-fenoxipropoxi)-3-nitrocumarina	179-180	50	Encor requi	
5	142	7-(3-(4-Acetil-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-3-propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina			
	143	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-3-propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina	120	49	Encor requ: sal :
10	144	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi)-2-hidroxi-3-propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina	204	67	Encor requ: sal :
	145	7-(3-(4-Acetil-2-etil-5-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-3-propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina	150	30	Encor requ
15	146	6-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-3-propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina			

20

25

TABLA VIII (continuación)

Nombre	P.f. °C	Rendimiento, %, %	Análisis
-3-fenoxipropoxi)-3-ni	179-180	50	Encontrado: C, 57,89; H, 4,05; N, 3,85; $C_{18}H_{15}NO_8$ requiere : C, 57,91; H, 4,05; N, 3,75
pifenoxi)-2-hidroxi-pro -nitroumarina			
xifenoxi)-2-hidroxi-pro -nitroumarina	120	49	Encontrado: C, 54,74; H, 4,15; N, 3,31; $C_{20}H_{17}NO_{10} \cdot 0,5H_2O$ requiere : C, 54,54; H, 4,12; N, 3,18 sal sódica: p.f. 235° (desc.)
xi-2-metilfenoxi)-2-hi idroxi-3-nitroumarina	204	67	Encontrado: C, 55,49; H, 4,64; N, 2,94; $C_{21}H_{19}NO_{10} \cdot 0,5H_2O$ requiere : C, 55,50; H, 4,43; N, 3,08 sal sódica: p.f. 185° (desc.)
5-hidroxi-fenoxi)-2-hi idroxi-3-nitroumarina	150	30	Encontrado: C, 56,36; H, 4,66; N, 2,99; $C_{22}H_{21}NO_{10} \cdot 0,5H_2O$ requiere : C, 56,41; H, 4,73; N, 2,99
xi-2-n-propilfenoxi)-)-4-hidroxi-3-nitrocu			

TABLA VIII. (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendim. en to. %	Análisis
147	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-4-hidroxi-8-metil-3-nitrocumarina		98	Encontrado: C, 59,00; H, 5,42; N, 2, C ₂₆ H ₂₉ NO ₁₀ , 0,75H ₂ O requiere: C, 59,03; H, 5,81; N, 2, sal sódica: espuma Encontrado: C, 57,21; H, 5,61; N, 2, Na, 4,68; C ₂₆ H ₂₈ NNaO ₁₀ o,5H ₂ O
148	7-(3-(4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi-3-nitro-8-n-propilcumarina			requiere : C, 57,14; H, 5,35; N, 2, Na, 4,21
149	4-Hidroxi-7-(2-hidroxi-3-(3-hidroxi-4-propionil-2-n-propilfenoxi)propoxi)-3-nitrocumarina	74	83	
150	4-Hidroxi-3-nitro-7-(4-fenoxibutoxi)-cumarina	152-154	96	Encontrado: C, 61,45; H, 4,69; N, 3, C ₁₉ H ₁₇ NO ₇ requiere : C, 61,45; H, 4,45; N, 4, sal sódica: p.f. 195. Encontrado: C, 55,80; H, 4,01; N, 3, C ₁₉ H ₁₆ NNaO ₇ requiere : C, 55,47; H, 4,38; N, 3, Na, 5,60

1

TABLA VIII. (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	
147	7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfeno- xi}-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxi-8- metil-3-nitrocumarina			
5	148 7-(3-{4-Acetil-3-hidroxi-2-n-propilfeno- xi}-2-hidroxipropoxi)-4-hidroxi-3- nitro-8-n-propilcumarina	espuma	98	E r s E
10				r
149	4-Hidroxi-7-(2-hidroxi-3-{3-hidroxi-4- propionil-2-n-propilfenoxi}propoxi)-3-nitrocumarina	74	83	
150	4-Hidroxi-3-nitro-7-(4-fenoxibutoxi)- cumarina	152-154	96	E
15				r s E
20				r
25				

TABLA VIII. (continuación)

	P.f.°C	Rendimien to, %	Análisis
hidroxi-2-n-propilfeno- propoxi)-4-hidroxi-8- umarina			
hidroxi-2-n-propilfeno... propoxi)-4-hidroxi-3- pilcumarina	espuma	98	Encontrado: C, 59,00; H, 5,42; N, 2, $C_{26}H_{29}NO_{10} \cdot 0,75H_2O$ requiere : C, 59,03; H, 5,81; N, 2, sal sódica: espuma Encontrado: C, 57,21; H, 5,61; N, 2, Na, 4,68; $C_{26}H_{28}NNaO_{10} \cdot 0,5H_2O$ requiere : C, 57,14; H, 5,35; N, 2, Na, 4,21
roxi-3-(3-hidroxi-4- -propilfenoxi)propo- marina	74	83	
7-(4-fenoxibutoxi)-	152-154	96	Encontrado: C, 61,45; H, 4,69; N, 3, $C_{19}H_{17}NO_7$ requiere : C, 61,45; H, 4,45; N, 4, sal sódica: p.f. 195° Encontrado: C, 55,80; H, 4,01; N, 3, $C_{19}H_{16}NNaO_7$ requiere : C, 55,47; H, 4,38; N, 3, Na, 5,60

1 TABLA VIII (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
151	4-Hidroxi-3-nitro-6-(5-feroxipentoxi)cumarina	110	20	Sal sólida: p.f. 192°
152	4-Hidroxi-3-nitro-7-(5-feroxipentoxi)cumarina	143-145	77	Encontrado: C, 62,02; H, 5,02; N, 3,43; C ₂₀ H ₁₉ NO ₇ requiere : C, 62,33; H, 4,87; N, 3,62
153	4-Hidroxi-3-nitro-6-(6-feroxihexoxi)cumarina	90-91	37	Encontrado: C, 62,61; H, 5,45; N, 3,65; C ₂₁ H ₂₁ NO ₇ requiere : C, 63,15; H, 5,30; N, 3,51
154	4-Hidroxi-3-nitro-7-(6-feroxihexoxi)cumarina	110	66	Encontrado: C, 63,18; H, 5,41; N, 3,27; C ₂₁ H ₂₁ NO ₇ requiere : C, 63,15; H, 5,30; N, 3,51

10

15

20

25

1

TABLA VIII (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	
151	4-Hidroxi-3-nitro-6-(5-fenoxipentoxi)cumarina	110	20	Sal s ^o
152	4-Hidroxi-3-nitro-7-(5-fenoxipentoxi)cumarina	143-145	77	Encont requie
153	4-Hidroxi-3-nitro-6-(6-fenoxihexoxi)cumarina	90-91	37	Encont requie
154	4-Hidroxi-3-nitro-7-(6-fenoxihexoxi)cumarina	110	66	Encont requie

10

15

20

25

TABLA VIII (continuación)

	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
-(5-fenoxipentoxi)cumarina	110	20	Sal sódica: p.f. 192°
-(5-fenoxipentoxi)cumarina	143-145	77	Encontrado: C, 62,02; H, 5,02; N, 3,43; $C_{20}H_{19}NO_7$ requiere : C, 62,33; H, 4,87; N, 3,62
-(6-fenoxihexoxi)cumarina	90-91	37	Encontrado: C, 62,61; H, 5,45; N, 3,65; $C_{21}H_{21}NO_7$ requiere : C, 63,15; H, 5,30; N, 3,51 .
-(6-fenoxihexoxi)cumarina	110	66	Encontrado: C, 63,18; H, 5,41; N, 3,27; $C_{21}H_{21}NO_7$ requiere : C, 63,15; H, 5,30; N, 3,51

1

EJEMPLO 155

4-Hidroxi-7-(3-{2-metilfenoxi}propoxi)-3-nitrocumarina

Se añaden de una sola vez 0,24 g (0,003 moles) de nitrito sódico a una suspensión fuertemente agitada de 1 g de
5 4-hidroxi-7-(3-{2-metilfenoxi}propoxi)cumarina en 30 ml de ácido acético glacial. Al cabo de 2 horas a la temperatura ambiente, la solución rojiza se vierte en 150 ml de agua y el sólido amarillo precipitado se separa por filtración. Por recristalización en etanol acuoso se obtienen 0,815 g (70 %) del
10 derivado 3-nitro amarillo, p.f. 146°; ν_{\max} (suspensión): 1750, 1615, 1600, 1525 cm^{-1} ; τ (DMSO): 7,85 (3H, s), 7,82 (2H, quintete), 5,88 (2H, t, J 7,2 Hz), 5,72 (2H, t, J 7,2 Hz), 3,23-2,73 (6H, m), 2,13 (1H, d, J 9,3 Hz), un protón intercambiable definido en campo bajo. (Encontrado: C, 61,25; H, 4,56; N, 3,58; $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ requiere: C, 61,45; H, 4,61; N, 3,77 %).

15

La sal sódica tiene un punto de fusión de 225° (Encontrado: C, 57,80; H, 4,38; N, 3,38; Na, 5,96; $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NNaO}_7$ requiere: C, 58,02; H, 4,10; N, 3,56; Na, 5,86 %).

20

Por un procedimiento similar pueden prepararse los compuestos de la Tabla IX.

25

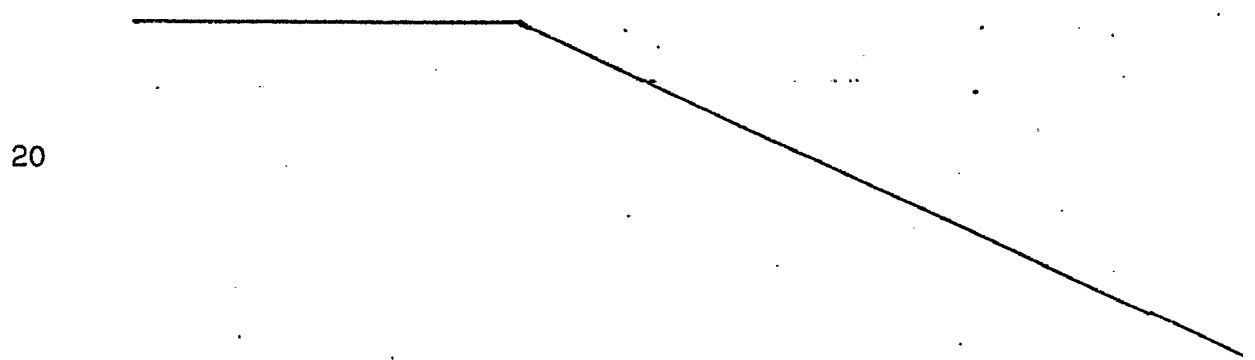
TABLA IX.

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimiento, to, %	Análisis
156	4-Hidroxí-7-(3-{3-metilfenoxi}propoxi)- xi)-3-nitrocumarina	142	64	Encontrado: C, 61,12; H, 4,50; N, 3,67; C ₁₉ H ₁₇ NO ₇ requiere : C, 61,45; H, 4,61; N, 3,77 sal sódica: p.f. 210° Encontrado: C, 55,50; H, 4,59; N, 3,55; C ₁₉ H ₁₆ NO ₇ ·H ₂ O requiere : C, 55,48; H, 4,41; N, 3,41
157	4-Hidroxí-7-(3-{4-metilfenoxi}propoxi)-3- nitrocumarina	170-172	21	Encontrado: C, 61,83; H, 4,76; N, 3,62; C ₁₉ H ₁₇ NO ₇ requiere : C, 61,45; H, 4,61; N, 3,77
158	4-Hidroxí-7-(3-{4-metoxifenoxi}propoxi)-3- nitrocumarina	167-175	52	Encontrado: C, 59,21; H, 4,82; N, 3,36; C ₁₉ H ₁₇ NO ₈ requiere : C, 58,91; H, 4,42; N, 3,62
159	7-(3-{4-Fluorfenoxi}propoxi)-4-hidroxí-3- nitrocumarina	173-176	24	Encontrado: C, 57,49; H, 4,10; N, 3,57; C ₁₈ H ₁₄ FNO ₇ requiere : C, 57,60; H, 3,73; N, 3,73
160	7-(3-{4-Cianofenoxi}propoxi)-4-hidroxí-3- nitrocumarina	204	40	Encontrado: C, 59,43; H, 3,92; N, 7,04; C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₇ requiere : C, 59,69; H, 3,66; N, 7,33

1

TABLA IX.

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %		
156	4-Hidroxi-7-(3-{3-metilfenoxi}propoxi)-3-nitrocumarina	142	64	F	
5				F	
				F	
157	4-Hidroxi-7-(3-{4-metilfenoxi}propoxi)-3-nitrocumarina	170-172	21	F	
				F	
10	158	4-Hidroxi-7-(3-{4-metoxifenoxi}propoxi)-3-nitrocumarina	167-175	52	F
				F	
	159	7-(3-{4-Fluorfenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina	173-176	24	F
				F	
15	160	7-(3-{4-Cianofenoxi}propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina	204	40	F
				F	



25

TABLA IX.

	p.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
ilfenoxi}propoxi-	142	64	Encontrado: C, 61,12; H, 4,50; N, 3,67; $C_{19}H_{17}NO_7$ requiere : C, 61,45; H, 4,61; N, 3,77 sal sódica: p.f. 210° Encontrado: C, 55,50; H, 4,59; N, 3,55; $C_{19}H_{16}NNaO_7 \cdot H_2O$ requiere : C, 55,48; H, 4,41; N, 3,41
oxi}propoxi)-3-	170-172	21	Encontrado: C, 61,83; H, 4,76; N, 3,62; $C_{19}H_{17}NO_7$ requiere : C, 61,45; H, 4,61; N, 3,77
noxixi}propoxi)-3-	167-175	52	Encontrado: C, 59,21; H, 4,82; N, 3,36; $C_{19}H_{17}NO_8$ requiere : C, 58,91; H, 4,42; N, 3,62
xi)-4-hidroxi-3-	173-176	24	Encontrado: C, 57,49; H, 4,10; N, 3,57; $C_{18}H_{14}FNO_7$ requiere : C, 57,60; H, 3,73; N, 3,73
xi)-4-hidroxi-3-	204	40	Encontrado: C, 59,43; H, 3,92; N, 7,04; $C_{19}H_{14}N_2O_7$ requiere : C, 59,69; H, 3,66; N, 7,33

1 TABLE IX (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
161	4-Hidroxí-7-(3-(4-fenilfenoxi)propoxi)-3-nitro- trocomarina	180-182	76	Encontrado: C, 66,40; H, 4,60; N, 3,14; C ₂₄ H ₁₉ N ₃
162	4-Hidroxí-3-nitro-7-(3-(5,6,7,8-tetrahidro- 2-naftiloxi)propoxi) cumarina	127-134	40	requiere : C, 66,51; H, 4,42; N, 3,23 Encontrado: C, 63,85; H, 5,44; N, 3,10; C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₇
163	4-Hidroxí-7-(2-hidroxí-3-(2-n-propilfero- xi)propoxi)-3-nitrocumarina	125-126	87	requiere : C, 64,23; H, 5,11; N, 3,41 Encontrado: C, 60,43; H, 5,18; N, 3,62; C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₈
164	7-(3-(4-Flúor-2-n-propilferoxi)-2-hidroxipro- poxi)-4-hidroxí-3-nitrocumarina	136-138	92	requiere : C, 60,72; H, 5,10; N, 3,37 Encontrado: C, 56,28; H, 4,62; N, 3,60; C ₂₁ H ₂₀ FNO ₈
				requiere : C, 55,88; H, 4,91; N, 3,10

15

20

25

1

TABLA IX (continuación)

Ej.	Compuesto	P.f. °C	Rendimien to, %	
161	4-Hidroxi-7-(3-(4-fenilfenoxi)propoxi)-3-nitrocumarina	180-182	76	Enco requ:
162	4-Hidroxi-3-nitro-7-(3-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftiloxi)propoxi)cumarina	127-134	40	Enco requ:
163	4-Hidroxi-7-(2-hidroxi-3-(2-n-propilfenoxi)propoxi)-3-nitrocumarina	125-126	87	Enco requ:
164	7-(3-(4-Flúor-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxiproxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina	136-138	92	Inco requ:

15

20

25

TABLA IX (continuación)

	P.f. °C	Rendimien to, %	Análisis
oxi)propoxi)-3-ni-	180-182	76	Encontrado: C, 66,40; H, 4,60; N, 3,14; $C_{24}H_{19}NO_4$ requiere : C, 66,51; H, 4,42; N, 3,23
5,7,8-tetrahidro- arina	127-134	40	Encontrado: C, 63,85; H, 5,44; N, 3,10; $C_{22}H_{21}NO_7$ requiere : C, 64,23; H, 5,11; N, 3,41
2-n-propilfeno- arina	125-126	87	Encontrado: C, 60,43; H, 5,18; N, 3,62; $C_{21}H_{21}NO_8$ requiere : C, 60,72; H, 5,10; N, 3,37
oxi)-2-hidroxi-pro- ocumarina	136-138	92	Encontrado: C, 56,28; H, 4,62; N, 3,60; $C_{21}H_{20}FNO_8$ requiere : C, 55,83; H, 4,91; N, 3,10

1

DATOS BIOLOGICOS

Actividad antagonista de la SRS-A

Los compuestos han sido evaluados como antagonistas directos de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxis (SRS-A) por análisis utilizando el ileo de cobaya aislado.

5

Se obtuvo SRS-A de rata de la cavidad peritoneal de la rata después de anafilaxis peritoneal pasiva por un método basado en el de R.P. Orange, D.J. Stechschulte y K.F. Austen, J.Immunology, 105, 1087 (1970) descrito por B.A. Spicer, J.W. Ross y H. Smith, Clin.exp. Immunol. 1975, 21, 419. Se produjo en ratas el suero sensibilizante conteniendo anticuerpo reagi- nico en la forma descrita por B.A. Spicer y colaboradores, ibid.

10

Se inyectaron a las ratas receptoras por vía peritoneal 2 ml de una dilución 1 en 5 del suero sensibilizante y al cabo de 2 horas 5 ml de solución Tyrode. conteniendo 0,4 mg/ml de ovoalbúmina (Sigma, Grado III) y 50 µg/ml de heparina por la misma vía. Cinco minutos después del ataque, las ratas fueron aturdidadas y sangradas y los humores peritoneales se recogieron en tubos de policarbonato en hielo. Después de centrifugar a 150 g durante 5 minutos se combinaron los líquidos sobrenadantes, se calentaron en un baño de agua hirviendo durante 5 minutos, se enfriaron y se mantuvieron a -20°C. Los humores peritoneanos combinados contenían SRS-A y fueron utilizados en los estudios de antagonismo.

15

20

25

Los análisis de SRS-A fueron realizados sobre tiras

1 | aisladas de íleo de cobaya en solución de Tyrode conteniendo
atropina 5×10^{-7} M y mepiramina 10^{-6} M, como describe W.E.
Brocklehurst, J. Physiology, 151, 416 (1960).

5 | La actividad de los antagonistas fué determinada por
su capacidad para reducir las respuestas submáximas inducidas
por la SRS-A. Los antagonistas se agregaron al baño de 4 ml
en volúmenes de 0,1 ml en solución acuosa, medio minuto antes
de la adición de SRS-A y estaban presentes durante la contrac-
ción inducida. Se utilizaron dos o tres concentraciones de
10 | antagonista y el porcentaje de inhibición de la respuesta
SRS-A se representó frente a la concentración de antagonista
en el baño. Se trazó la línea de ajuste óptimo y se leyó gráfi-
camente la concentración que producía un 50 % de inhibición,
CI₅₀.

15 | Anafilaxis cutánea pasiva

Se crió en ratas un suero conteniendo anticuerpo homo-
citotrópico termolábil para formar ovoalbúmina cristalizada
XOA por el método de Mota (I.Mota. Immunology, 7, 681 (1964))
utilizando la vacuna pertúsica de Bordetella como coadyuvante.
20 | Se realizó la anafilaxis cutánea pasiva (ACP) por un método
basado en el de Ovary y Bier (A.Ovary y O.G. Bier, Proc.Soc.
Exp. Biol. Med. 81, 584, (1952)) modificado por Goose y Blair.

25 | Unas ratas macho de la variedad Wistar de 250-300 g
recibieron 0,1 ml de cada una de seis diluciones seriadas dos
veces de antisuero reunido en solución salina al 0,9 %, inyec-

1 tado intradérmicamente en puntos separados de sus lomos
afeitados. Más tarde (72 horas) los animales fueron atacados
por inyección intravenosa de 0,3 ml de una solución al 1 %
de ovoalbúmina en una solución isotónica salina tamponada
5 con solución reguladora de Sorenson (PBS) 0,5M a pH 7,2,
mezclada con 0,2 ml de una solución al 5 % de azul celeste
Pontamine (6BX C.I. 24410, Raymond A. Lamb, Londres) en solu-
ción salina isotónica. Las ratas se mataron al cabo de 20 mi-
nutos y se midió el diámetro de los cardenales azules en los
10 puntos de inyección de anticuerpo sobre la superficie externa
de la piel. La dilución de partida del suero se ajustó de ma-
nera que no hubiera respuesta después del ataque en el punto
de inyección de máxima dilución y una respuesta máxima a las
diluciones más bajas. Típicamente se utilizaron seis dilucio-
15 nes seriadas dos veces del suero desde 1/4 a 1/128.

En los compuestos se determinó su capacidad de reduc-
ción del diámetro de los cardenales en los puntos intradérmi-
cos que en los animales de control daban una respuesta infe-
rior a la máxima. Cada dosis del compuesto fué administrada
20 intravenosamente a 6 ratas en solución salina isotónica, ajus-
tada a pH 7 con bicarbonato sódico si es necesario (2 ml/kg
de peso corporal) inmediatamente antes del ataque intravenoso
con ovoalbúmina. Unos grupos de control de 6 animales recibie-
ron el mismo volumen de líquido vehículo al mismo tiempo.

25 Los resultados se calcularon como sigue.

1

$$\% \text{ de inhibición de ACP} = 100 (1 - a/b)$$

donde a es la suma de los diámetros de los cardenales producidos en el animal experimental en los puntos de diluciones de anticuerpo como las utilizadas en los grupos de control y b

5

es la suma media de los diámetros de los cardenales producidos en el grupo de control de animales en aquellos puntos de anticuerpo donde por lo menos 5 de los 6 animales dieron una respuesta inferior a la máxima. Una variación típica en el grupo de control de animales fué $MES \pm 6\%$.

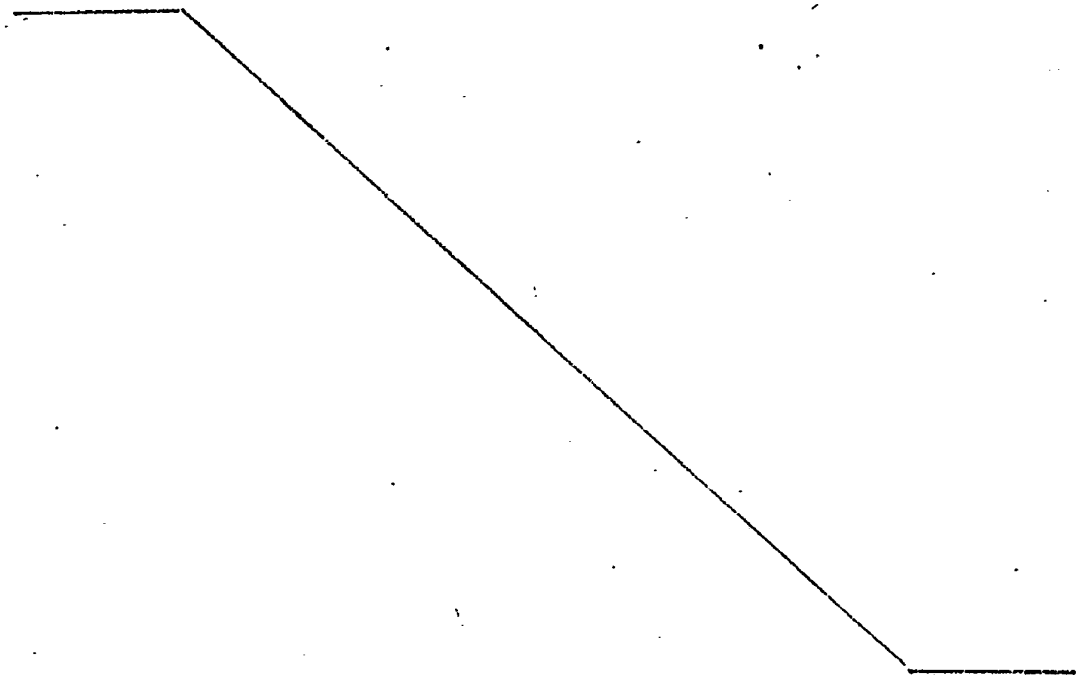
10

La dosis de compuesto requerida para inhibir la respuesta ACP en un 50 % se obtuvo a partir de las curvas logarítmicas dosis-respuesta.

15

20

25



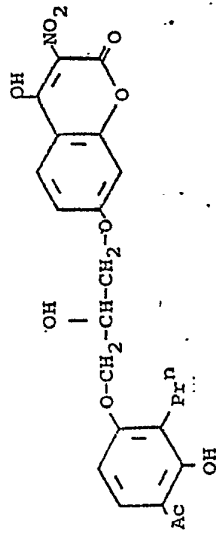
RESULTADOS BIOLÓGICOS

Anticancerígeno SNS-A en el
 fígado de cobaya
 ACP en la rata
 Dosis administrada i.v.
 para efectuar una inhi-
 bición del 50 % de la
 respuesta ACP

Concentración aproximada
 para dar una inhibición
 del 50 % de una respues-
 ta inferior a la máxima
 a la SNS-A

Fórmula

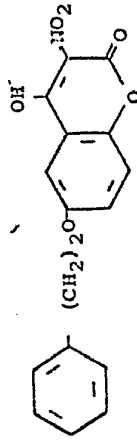
Ej.



114

< 1 mg/kg

10^{-8} M



115

> 2 mg/kg

10^{-5} M

1

RESULTADOS BIOLÓGICOS

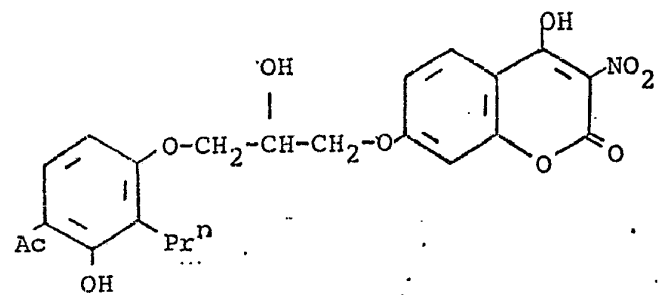
Antagonismo de
Efecto de
Concentración
para dar una
del 50 % de
ta inferior a
a la SR

5

Ej. Fórmula

10

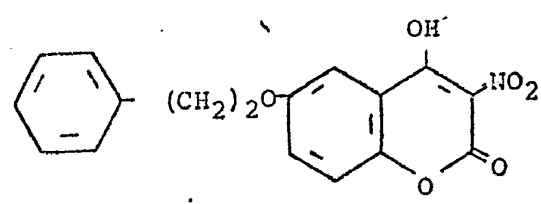
114



10⁻⁸ M

15

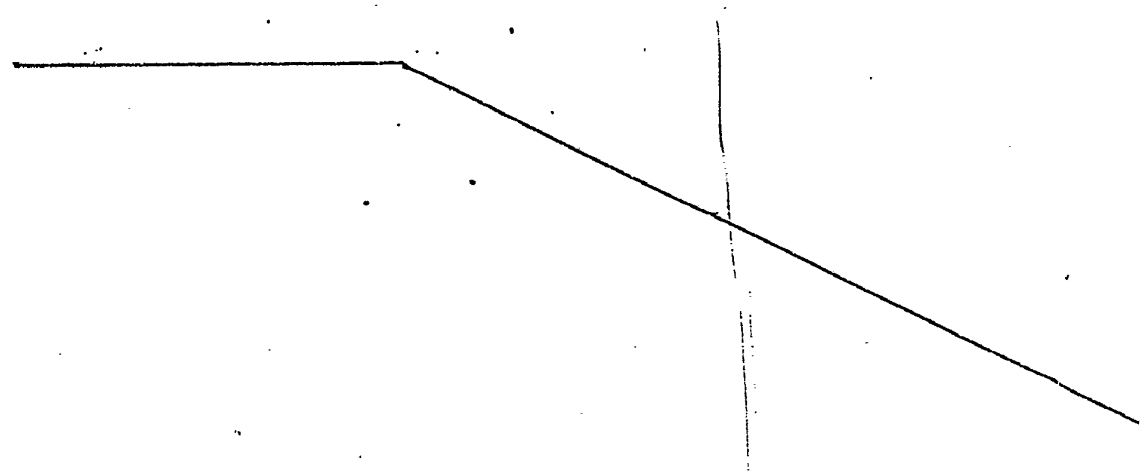
115



10⁻⁵ M

20

25



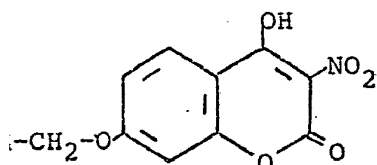
RESULTADOS BIOLÓGICOS

Antagonismo SRS-A en el
fígado de cobaya

Concentración aproximada
para dar una inhibición
del 50 % de una respues
ta inferior a la máxima
a la SRS-A

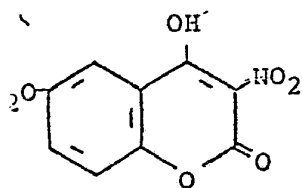
ACP en la rata
Dosis administrada i.v.
para efectuar una inhi
bición del 50 % de la
respuesta ACP

Fórmula



10⁻⁸M

< 1 mg/kg

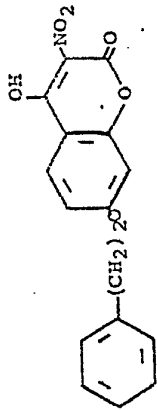


10⁻⁵M

> 2 mg/kg

1

116

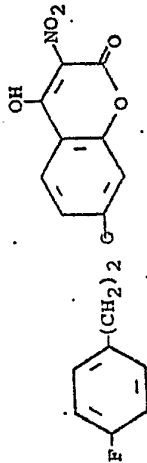


<1 mg/kg

$10^{-6}M$

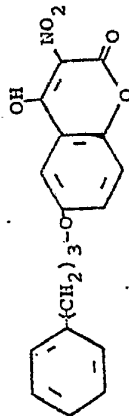
5

117



10

118



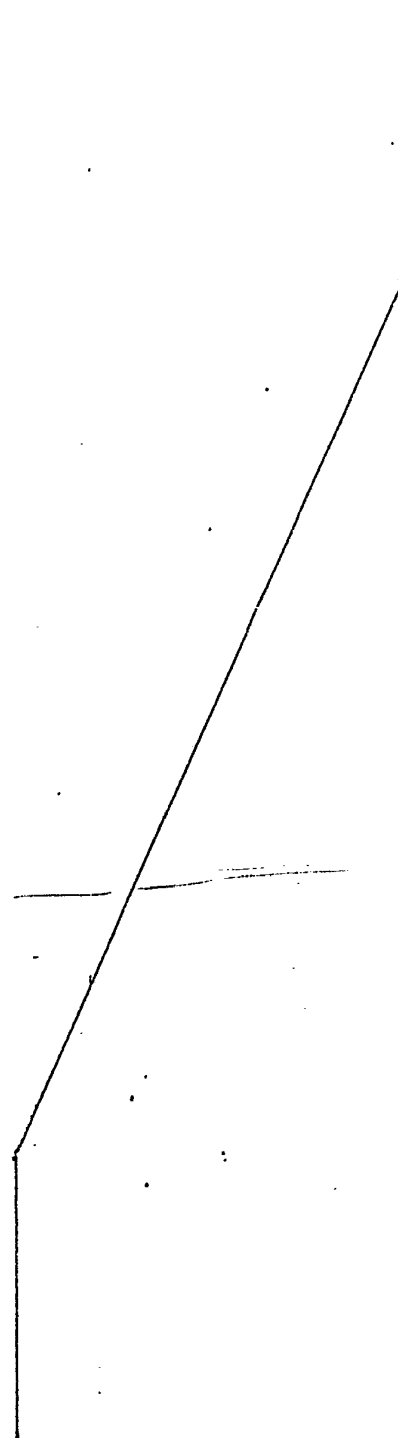
> 2 mg/kg

$10^{-6}M$

15

20

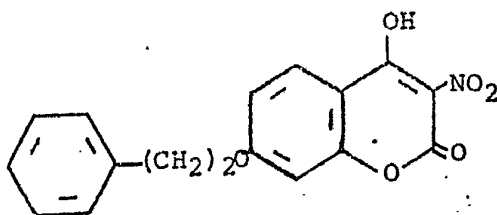
25



1

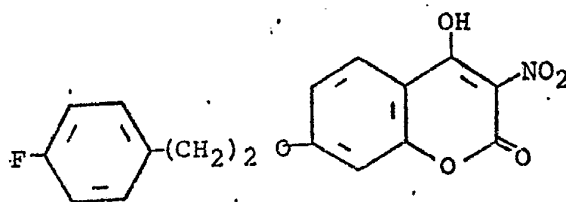
116

$10^{-6}M$



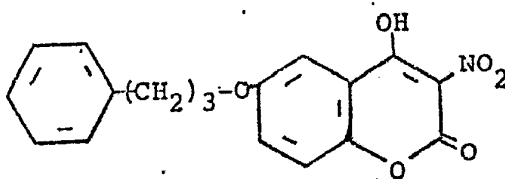
5

117



10

118



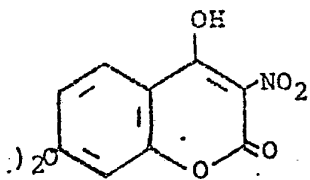
$10^{-6}M$

15

20

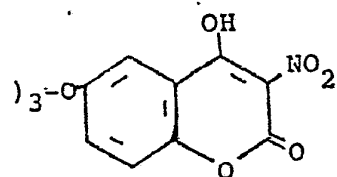
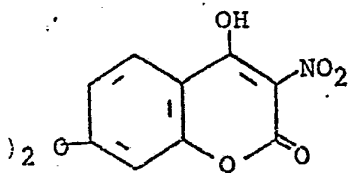
25





$10^{-6}M$

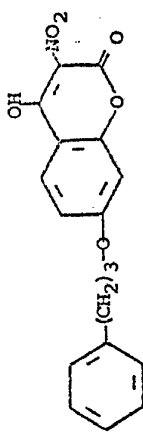
<1 mg/kg



$10^{-6}M$

> 2 mg/kg

1

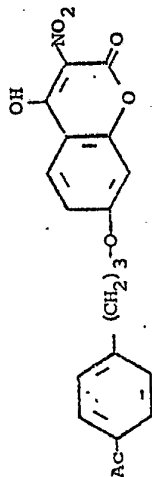


119

10^{-6} g

~ 2 mg/kg

5

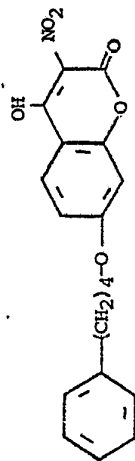


120

10^{-6} M

~ 2 mg/kg

10



121

10^{-6} M

>2 mg/kg

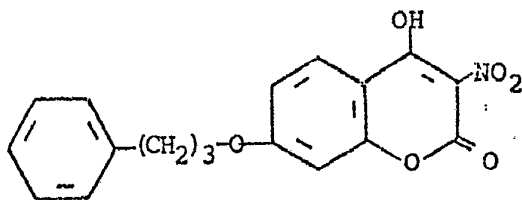
15

20

25

1

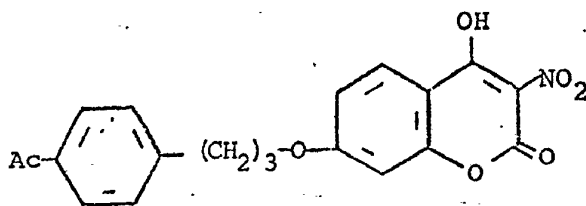
119



$10^{-6}M$

5

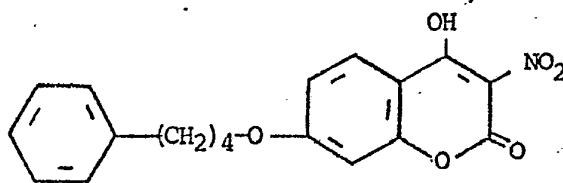
120



$10^{-6}M$

10

121

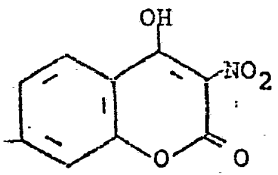


$10^{-6}M$

15

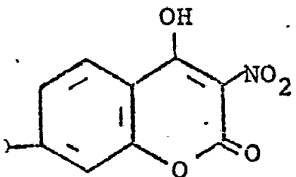
20

25



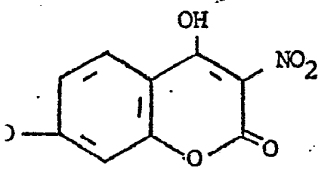
$10^{-6} M$

$\sim 2 \text{ mg/kg}$



$10^{-6} M$

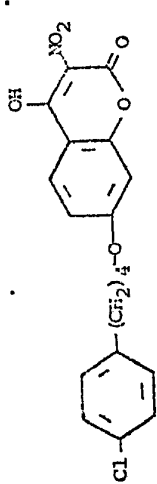
$\sim 2 \text{ mg/kg}$



$10^{-6} M$

$\sim 2 \text{ mg/kg}$

1

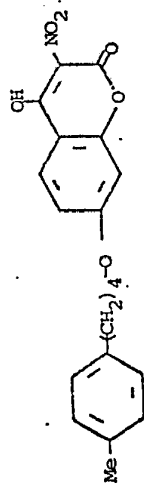


>2 mg/kg

10^{-5} M

122

5

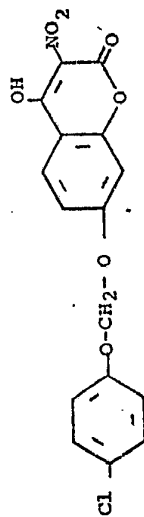


>2 mg/kg

10^{-6} M

123

10



>1 mg/kg

124

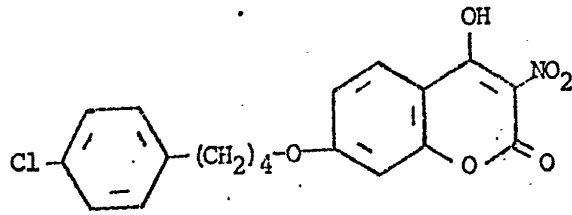
15

20

25

1

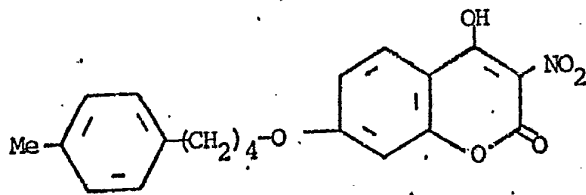
122



$10^{-6} M$

5

123

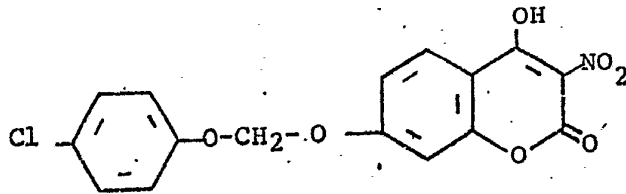


$10^{-6} M$

10

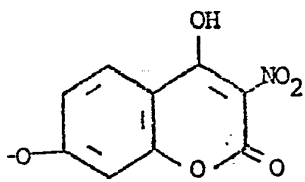
15

124



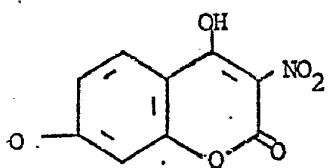
20

25



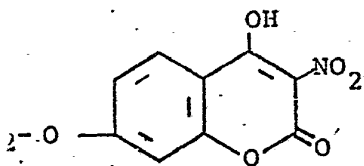
10^{-6}

>2 mg/kg



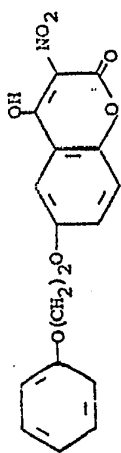
10^{-6}

>2 mg/kg



>2 mg/kg

1

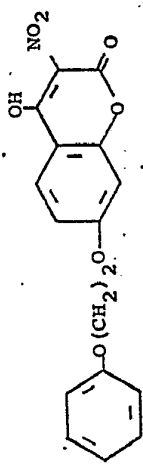


> 2 mg/kg

10^{-5} M

125

5

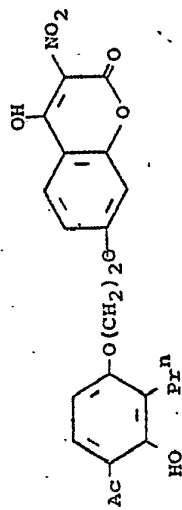


< 1 mg/kg

10^{-5} M

126

10



127

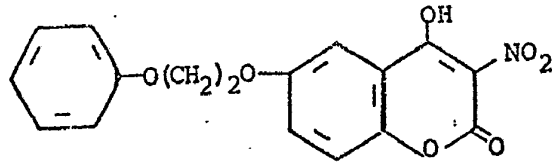
15

20

25

1

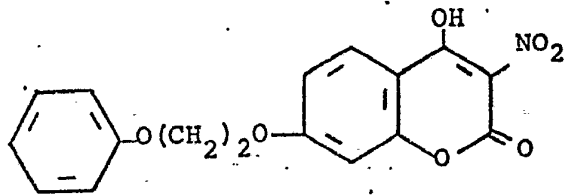
125



$10^{-5}M$

5

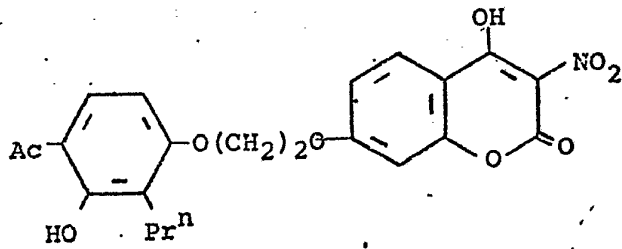
126



$10^{-5}M$

10

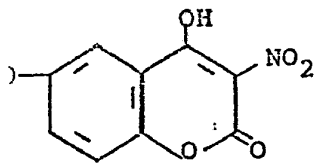
127



15

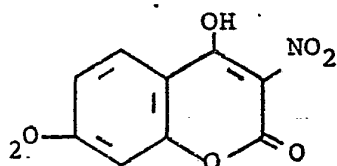
20

25



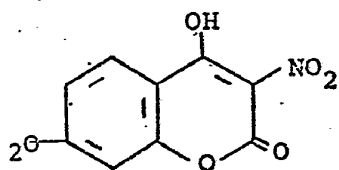
$10^{-5} M$

> 2 mg/kg



$10^{-5} M$

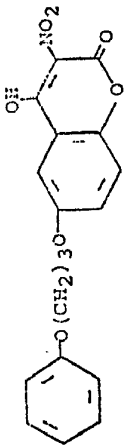
< 1 mg/kg



1

> 2 mg/kg

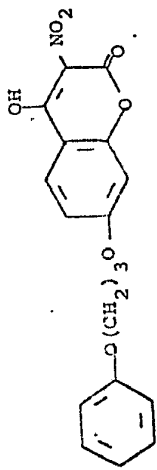
10^{-6} M



5

< 1 mg/kg

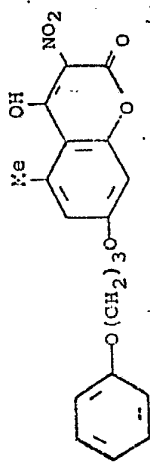
10^{-6} M



10

> 2 mg/kg

10^{-6} M



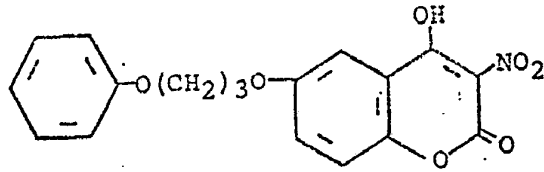
15

20

25

1

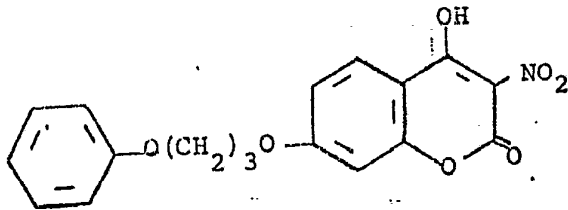
128



$10^{-6}M$

5

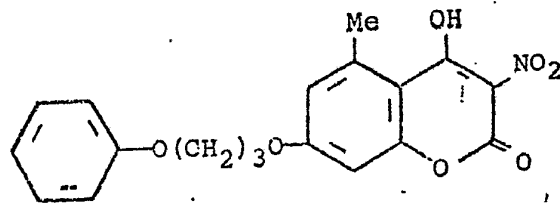
129



$10^{-6}M$

10

130

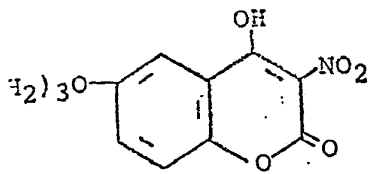


$10^{-6}M$

15

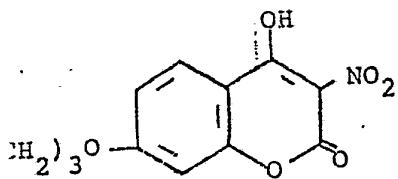
20

25



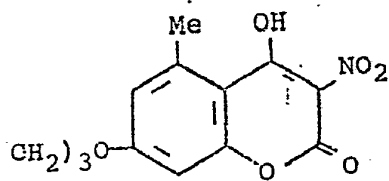
$10^{-6}M$

> 2 mg/kg



$10^{-6}M$

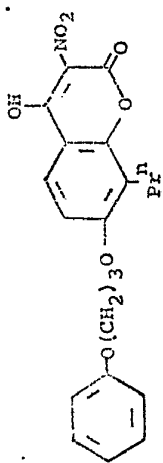
< 1 mg/kg



$10^{-6}M$

> 2 mg/kg

1

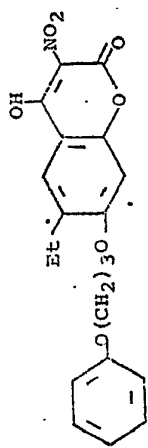


<1 mg/kg

10⁻⁶M

131

5

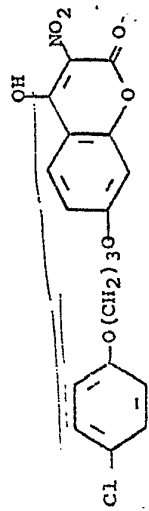


<1 mg/kg

10⁻⁵M

132

10



<1 mg/kg

10⁻⁶M

133

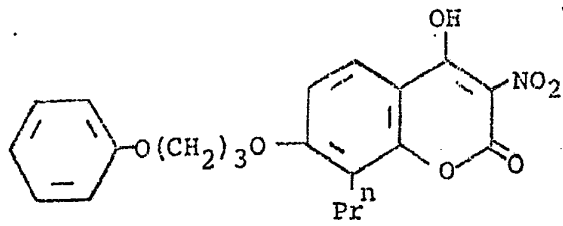
15

20

25

1

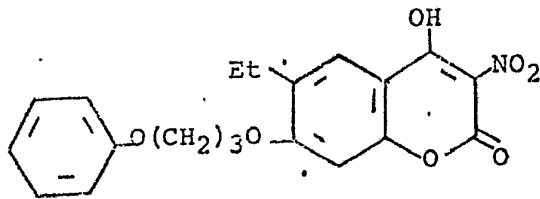
131



$10^{-6}M$

5

132

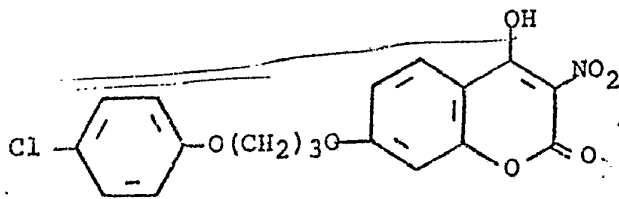


$10^{-5}M$

10

15

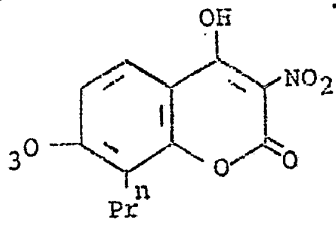
133



$10^{-6}M$

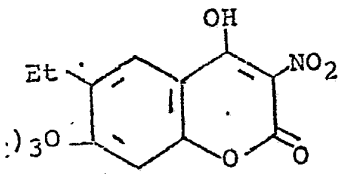
20

25



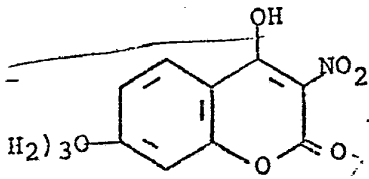
$10^{-6}M$

< 1 mg/kg



$10^{-5}M$

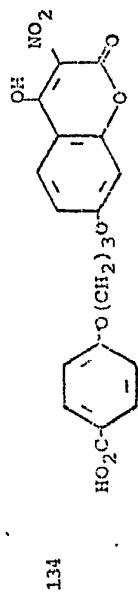
< 1 mg/kg



$10^{-6}M$

< 1 mg/kg

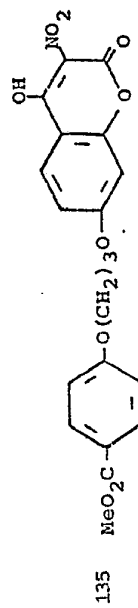
1



$10^{-5}M$

< 1 mg/kg

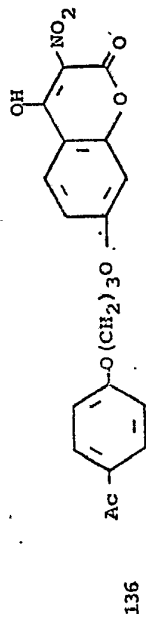
5



$10^{-5}M$

< 1 mg/kg

10



$10^{-6}M$

< 1 mg/kg

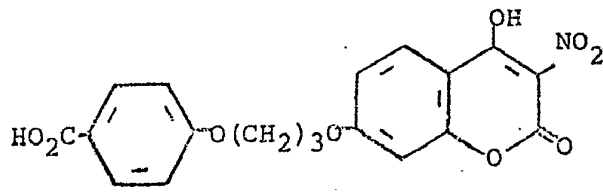
15

20

25

1

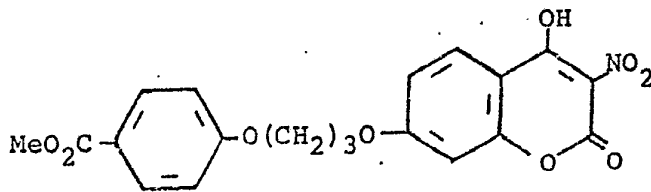
134



$10^{-5}M$

5

135

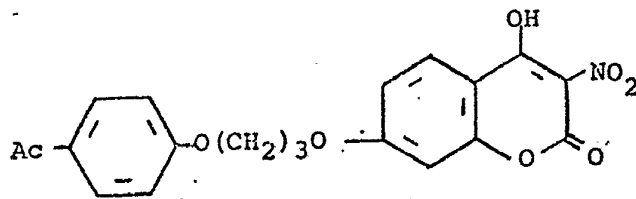


$10^{-5}M$

10

15

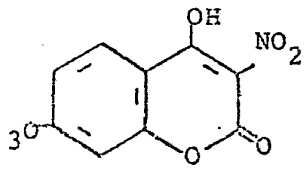
136



$10^{-6}M$

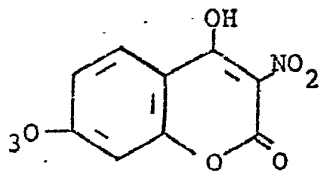
20

25



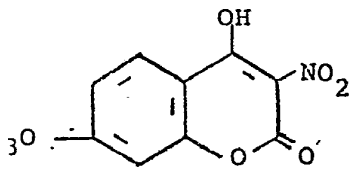
10^{-5} M

< 1 mg/kg



10^{-5} M

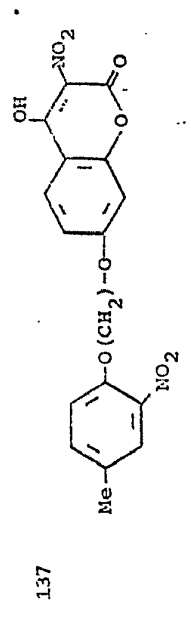
< 1 mg/kg



10^{-6} M

< 1 mg/kg

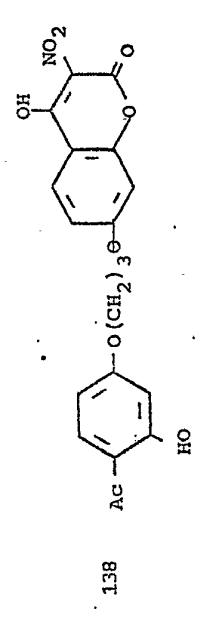
1



10⁻⁵M

< 1 mg/kg

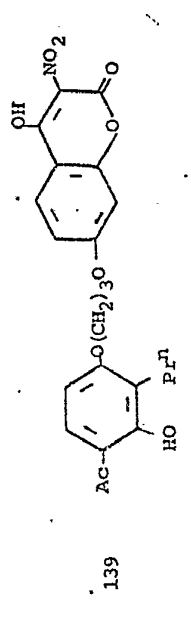
5



10⁻⁶M

~ 2 mg/kg

10



10⁻⁷M

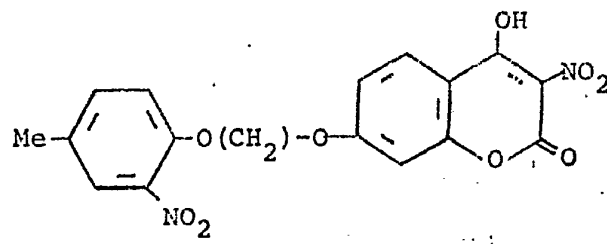
15

20

25

1

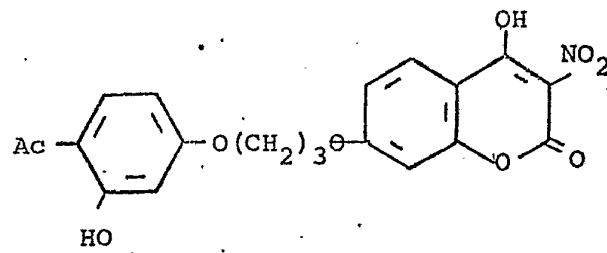
137



10⁻⁵ M

5

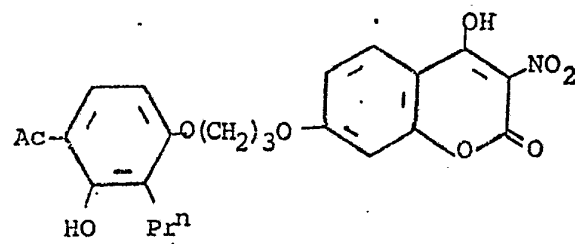
138



10⁻⁶ M

10

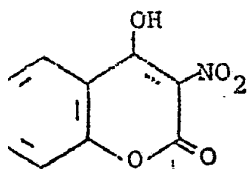
139



10⁻⁷ M

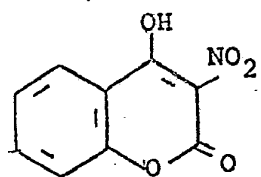
20

25



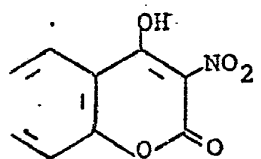
$10^{-5} M$

< 1 mg/kg

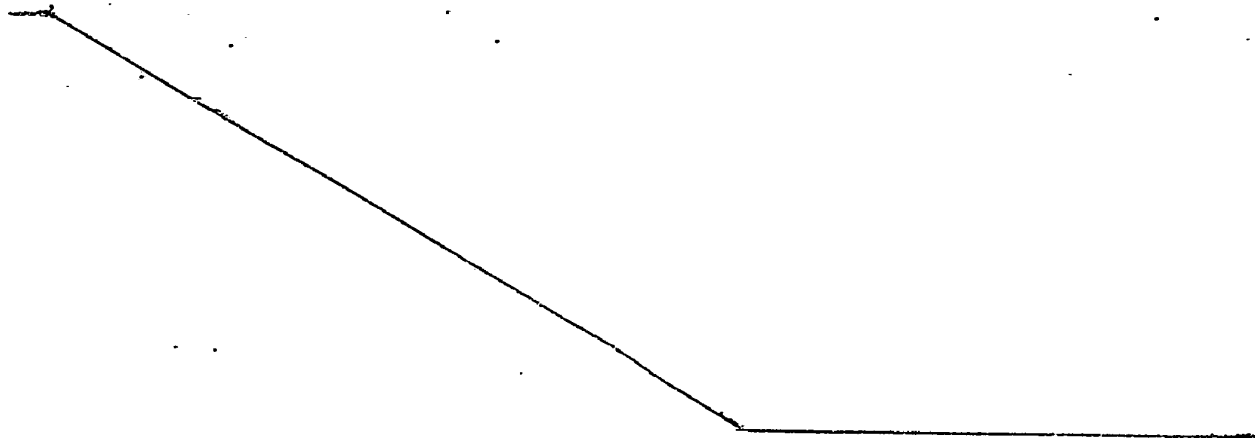


$10^{-6} M$

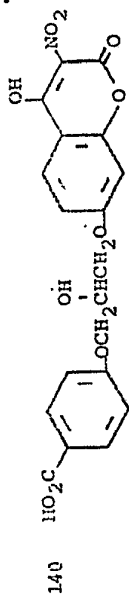
~ 2 mg/kg



$10^{-7} M$



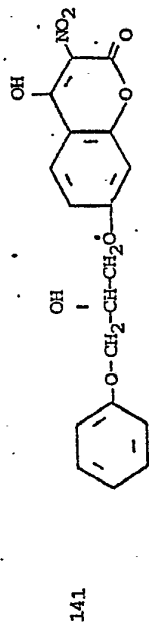
1



10⁻⁵M

< 1 mg/kg

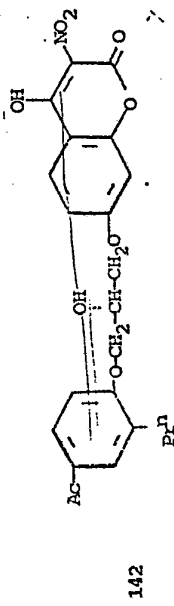
5



10⁻⁵M

< 1 mg/kg

10

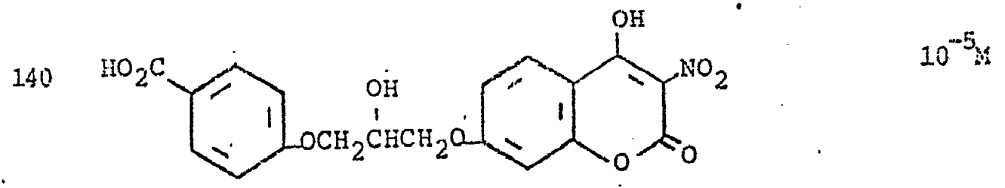


15

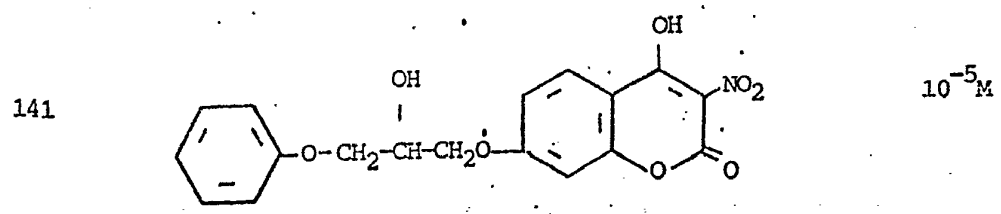
20

25

1

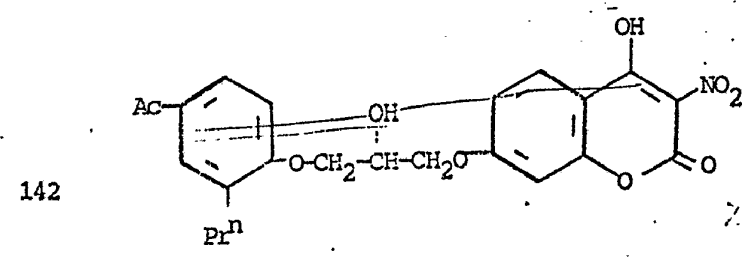


5



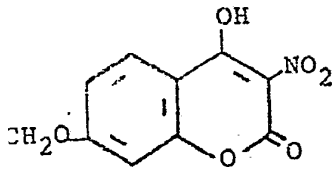
10

15



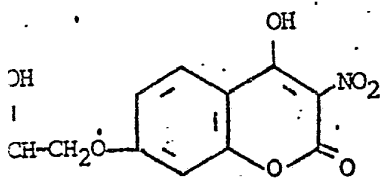
20

25



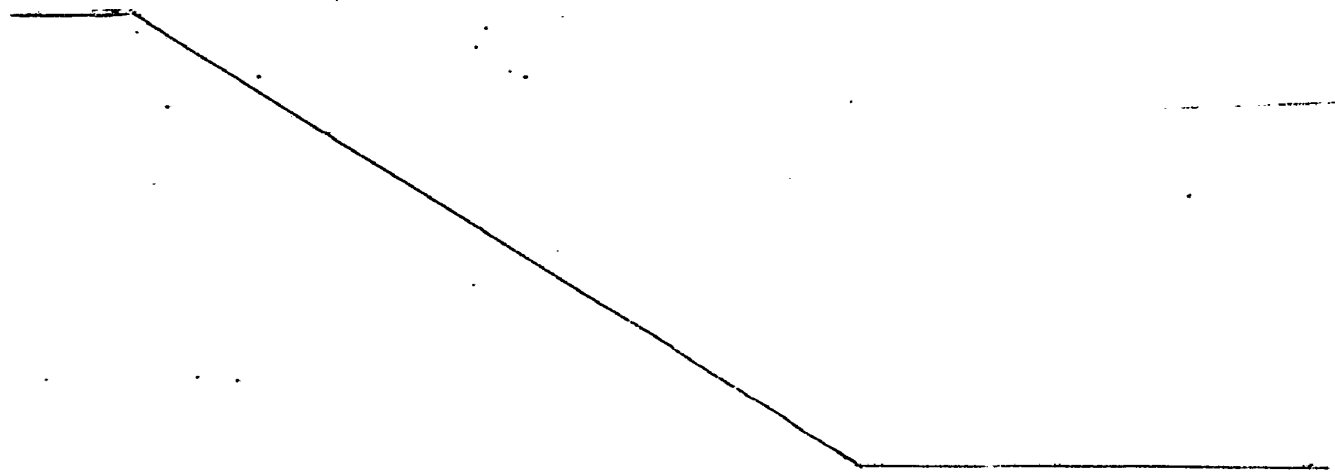
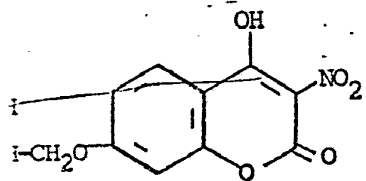
10⁻⁵ M

< 1 mg/kg

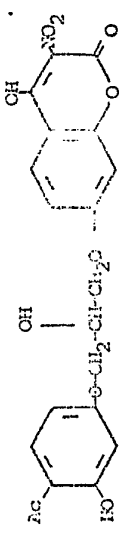


10⁻⁵ M

< 1 mg/kg



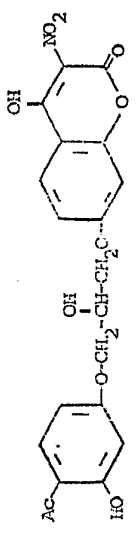
1



< 2 mg/kg

$1.0^{-5}M$

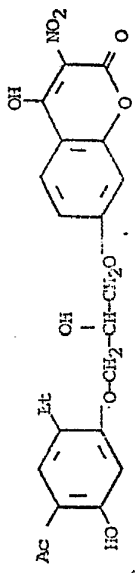
5



2 mg/kg

$1.0^{-7}M$

10

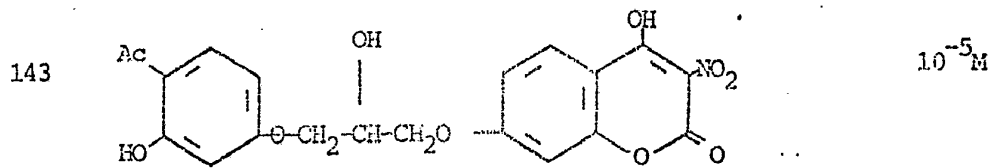


15

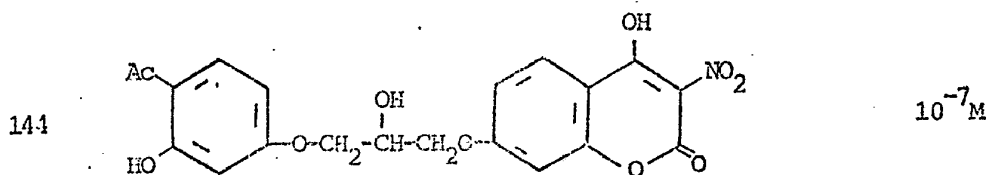
20

25

1

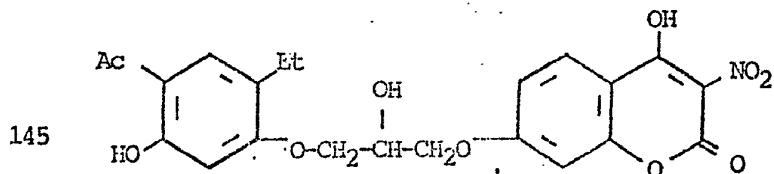


5



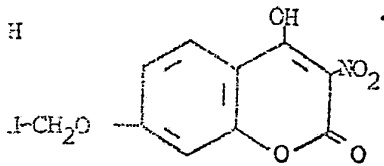
10

15



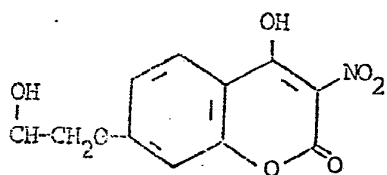
20

25



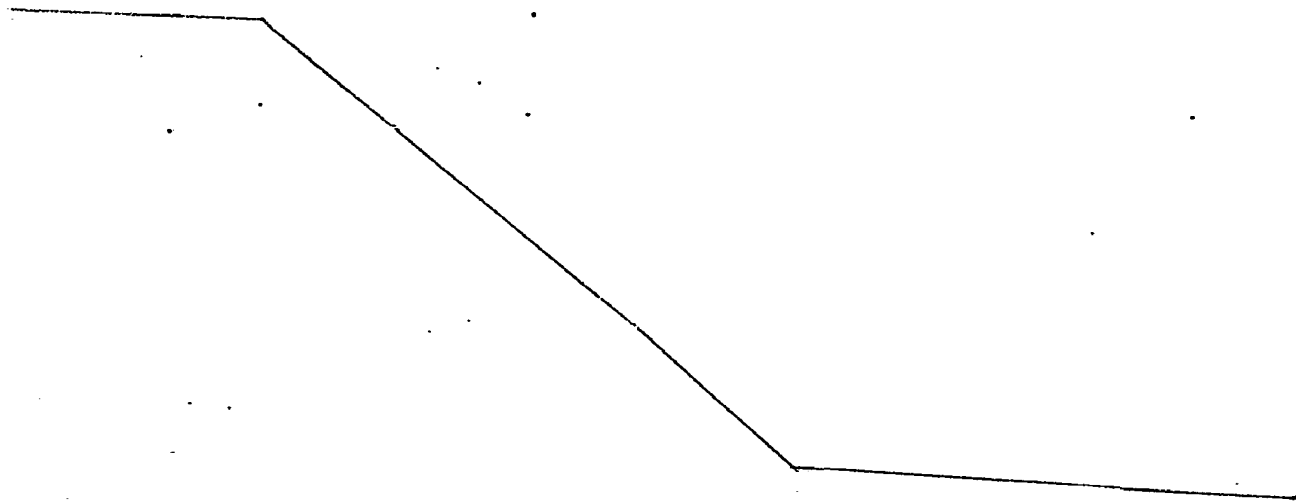
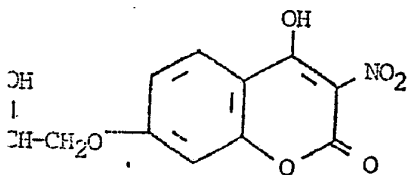
$10^{-5} M$

< 2 mg/kg

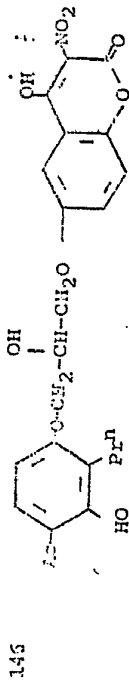


$10^{-7} M$

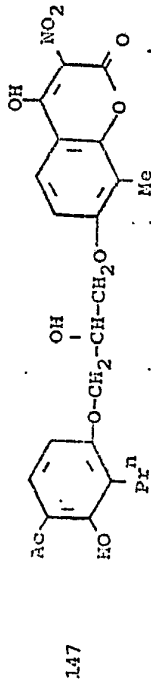
2 mg/kg



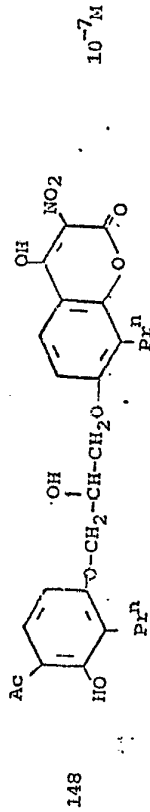
1



5



10



15

<1 mg/kg

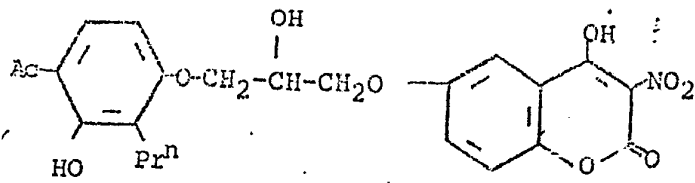
$10^{-7} M$

20

25

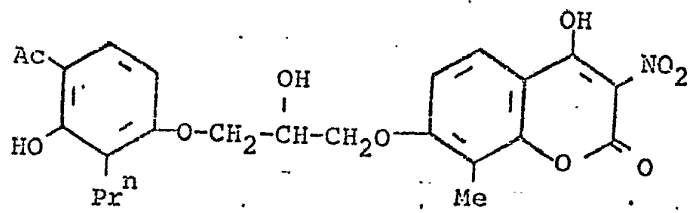
1

146



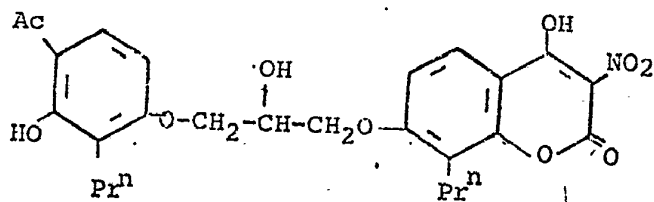
5

147



10

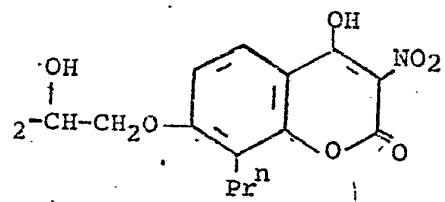
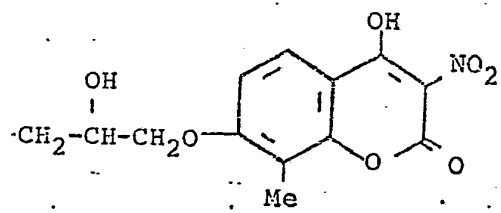
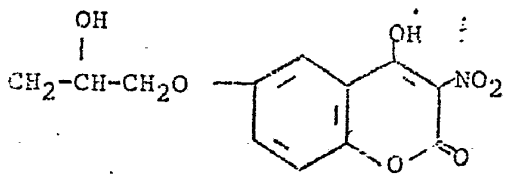
148



10⁻⁷M

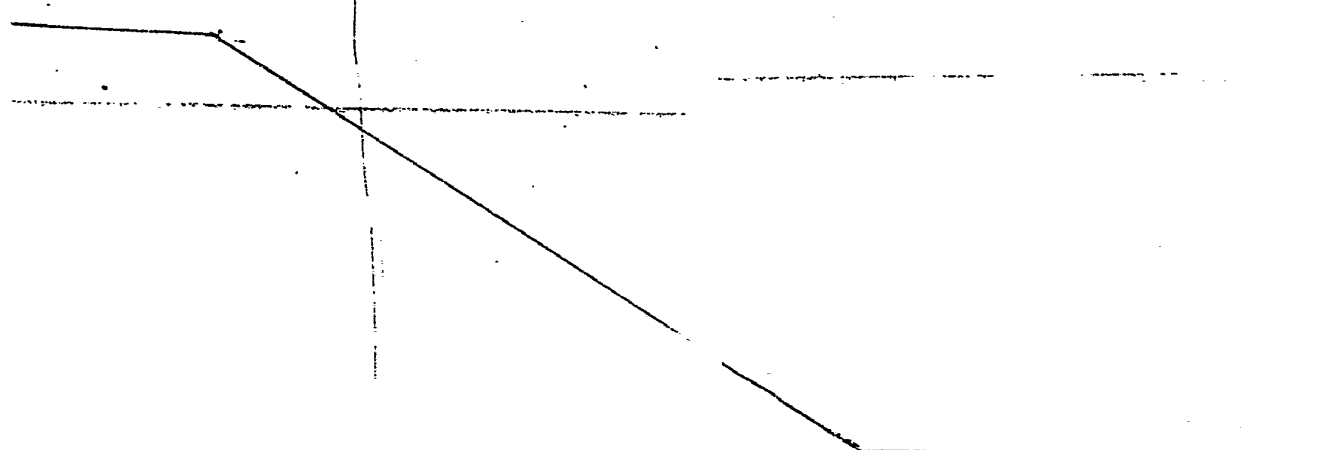
20

25

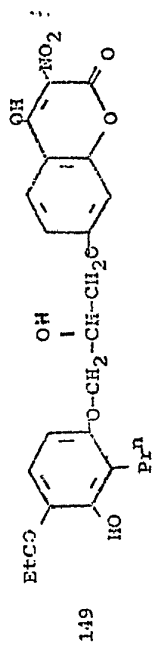


$10^{-7} M$

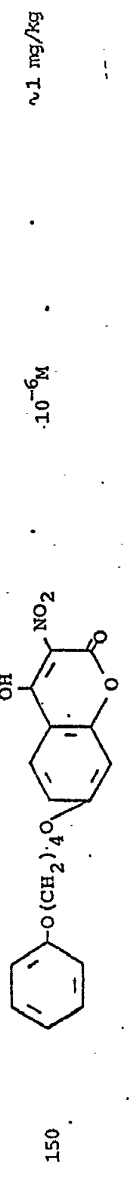
<1 mg/kg



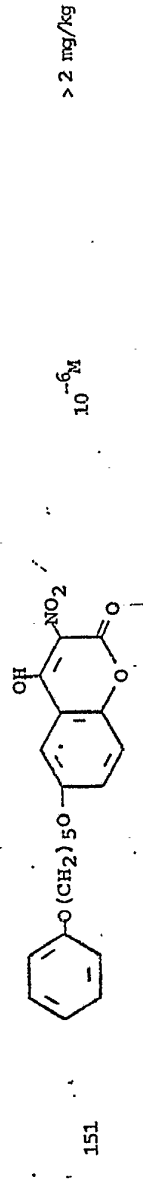
1



5



10

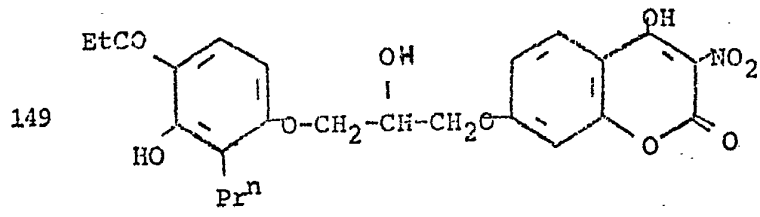


15

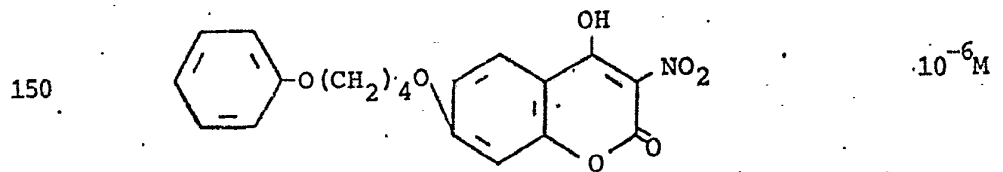
20

25

1

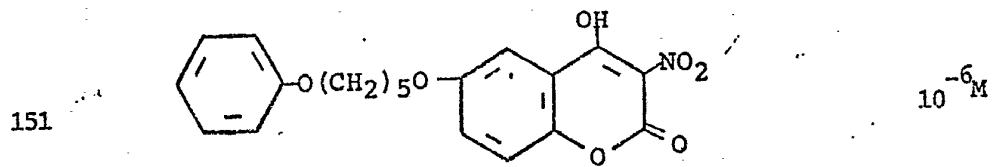


5



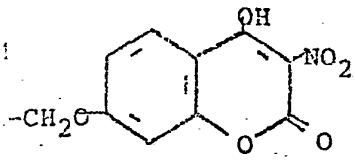
10

15



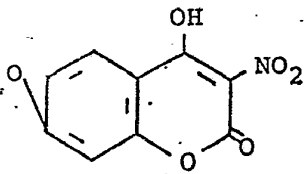
20

25



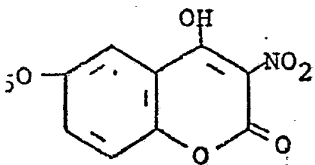
$10^{-6} M$

$\sim 1 \text{ mg/kg}$

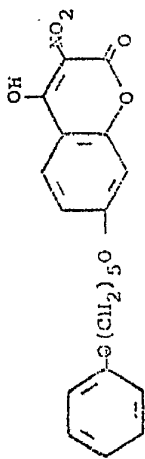


$10^{-6} M$

$> 2 \text{ mg/kg}$



1

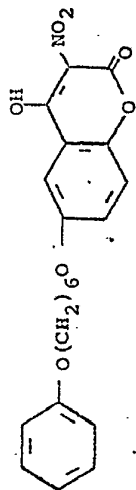


152

10^{-6} M

2 mg/kg

5

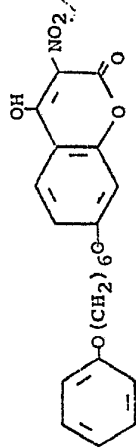


153

10^{-7} M

> 2 mg/kg

10



154

10^{-5} M

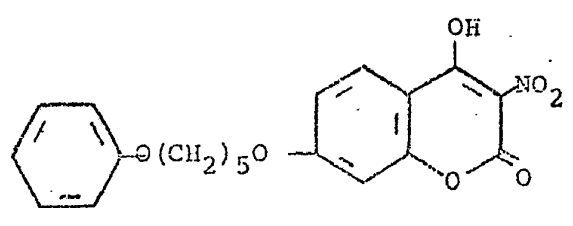
1-2 mg/kg

20

25

1

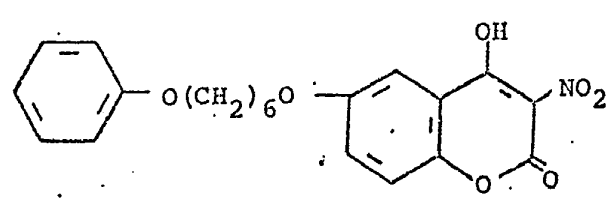
152



$10^{-6} M$

5

153

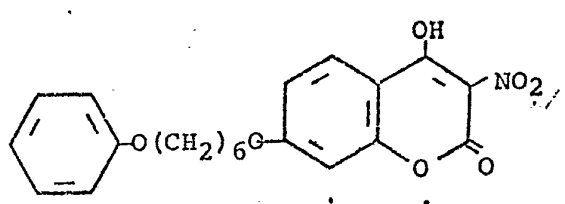


$10^{-7} M$

10

15

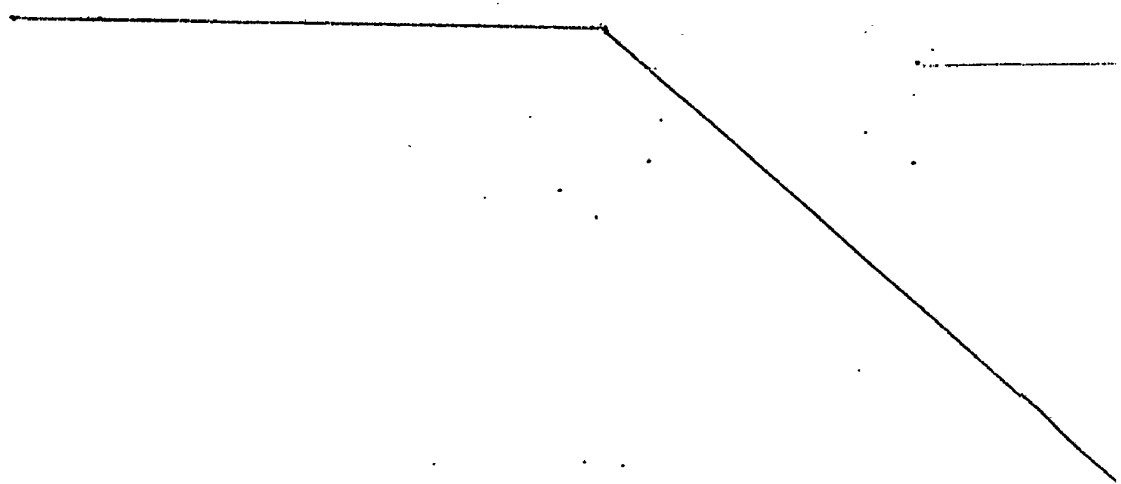
154

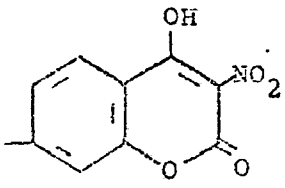


$10^{-5} M$

20

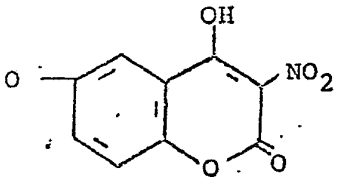
25





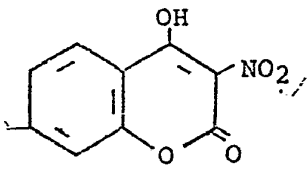
$10^{-6} M$

2 mg/kg



$10^{-7} M$

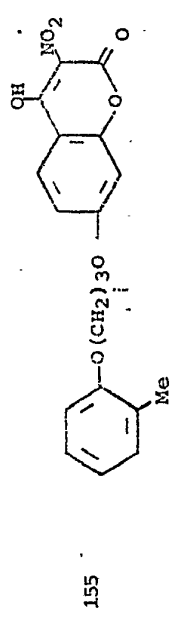
> 2 mg/kg



$10^{-5} M$

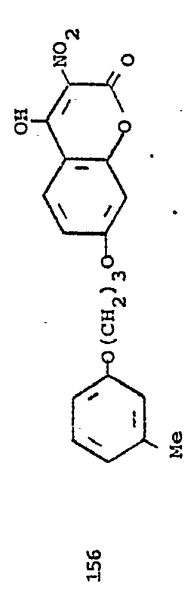
1-2 mg/kg

1



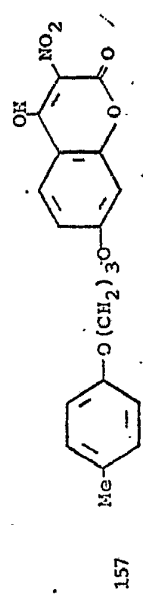
$10^{-7}M$

5



$10^{-6}M$

10



$10^{-6}M$

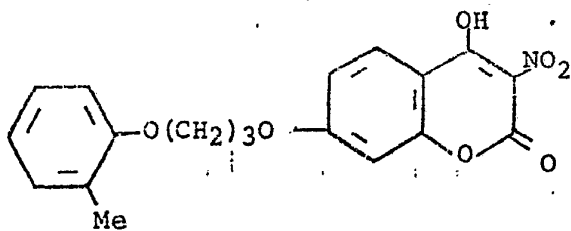
15

20

25

1

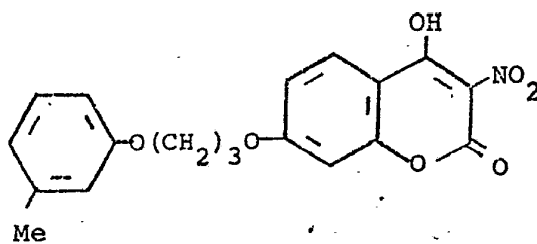
155



$10^{-7}M$

5

156

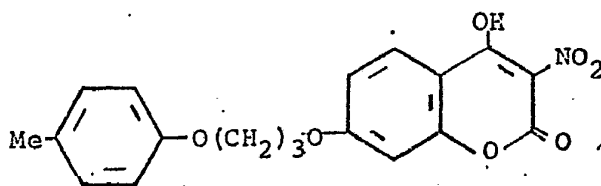


$10^{-6}M$

10

15

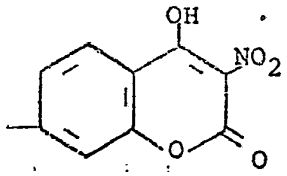
157



$10^{-6}M$

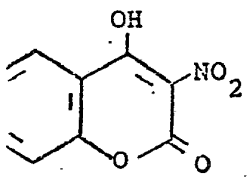
20

25



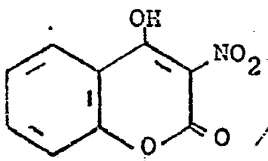
$10^{-7} M$

1-2 mg/kg



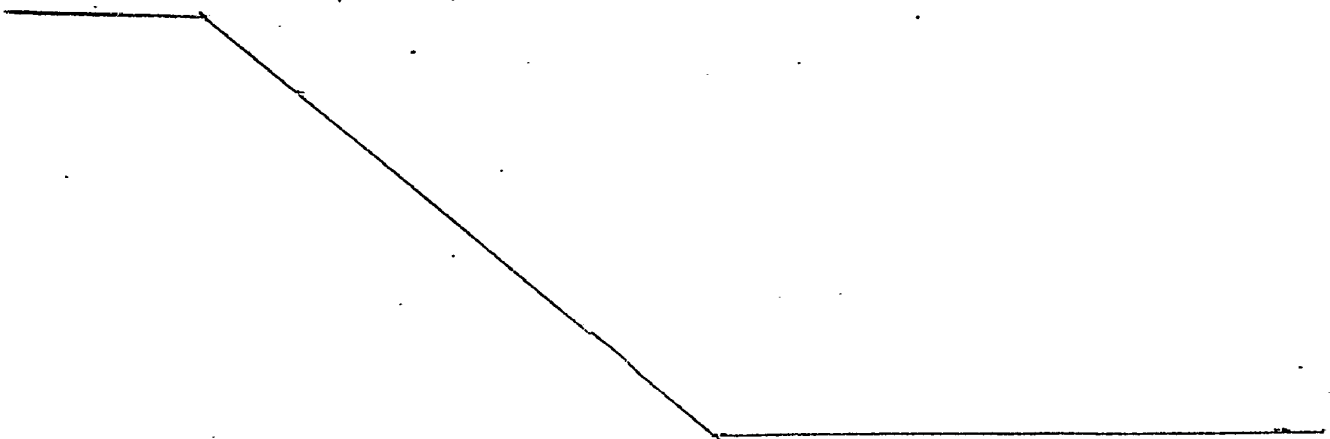
$10^{-6} M$

<2 mg/kg

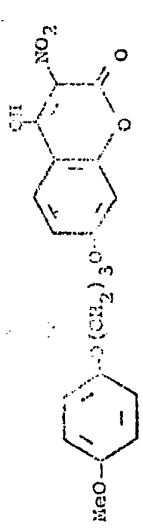


$10^{-6} M$

<2 mg/kg



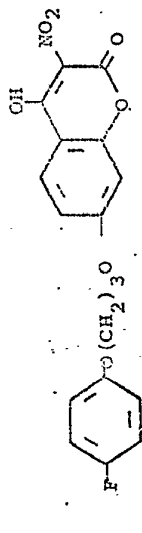
1



10^{-5} M

<2 mg/kg

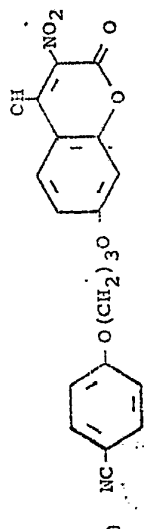
5



10^{-7} M

<1 mg/kg

10



10^{-5} M

<1 mg/kg

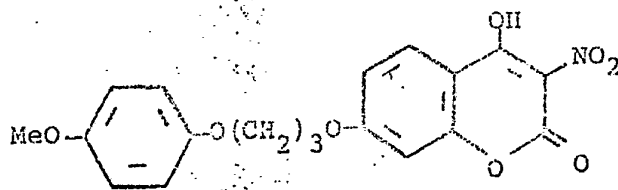
15

20

25

1

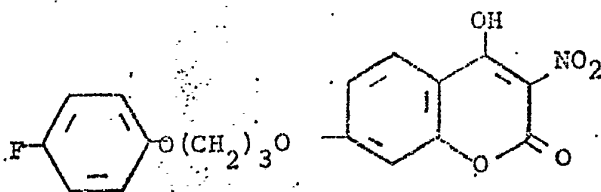
158



$10^{-5} M$

5

159

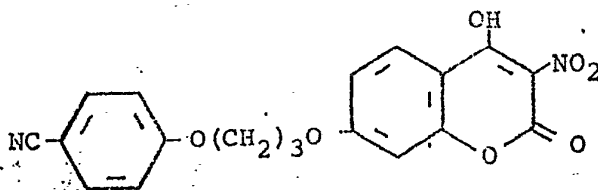


$10^{-7} M$

10

15

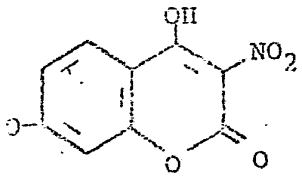
160



$10^{-5} M$

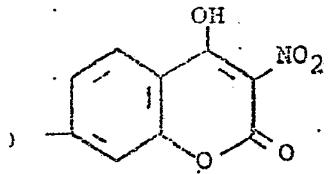
20

25



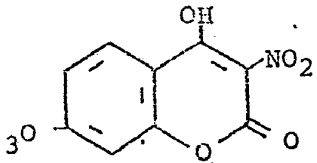
$10^{-5} M$

<2 mg/kg



$10^{-7} M$

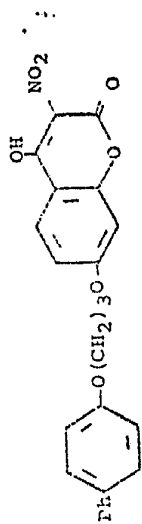
<1 mg/kg



$10^{-5} M$

<1 mg/kg

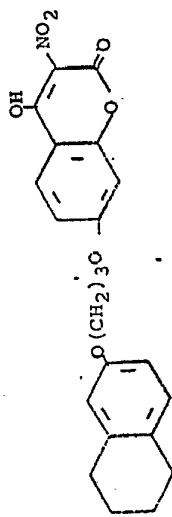
1



$10^{-5}M$

161

5

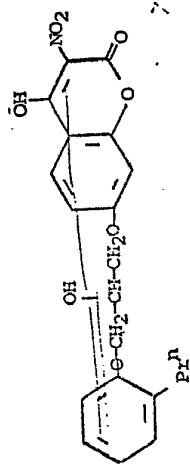


$>2 \text{ mg/kg}$

$10^{-5}M$

162

10



$<1 \text{ mg/kg}$

$10^{-7}M$

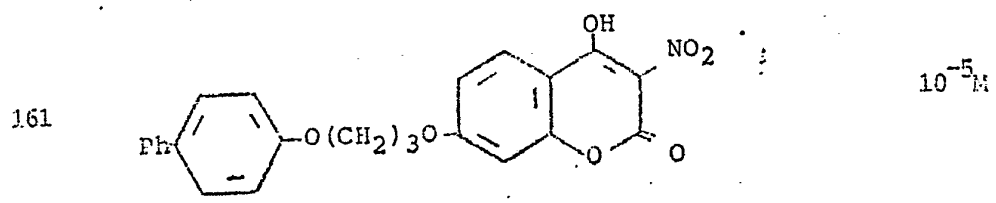
163

15

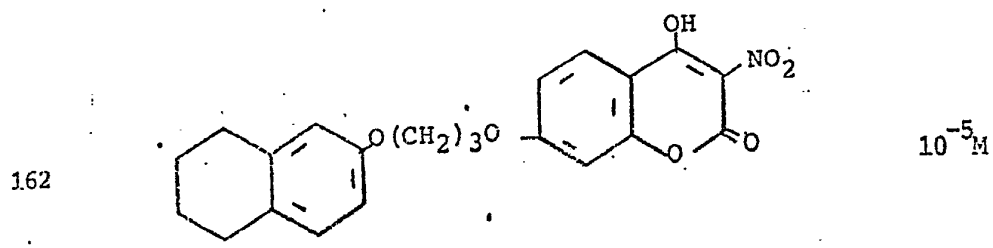
20

25

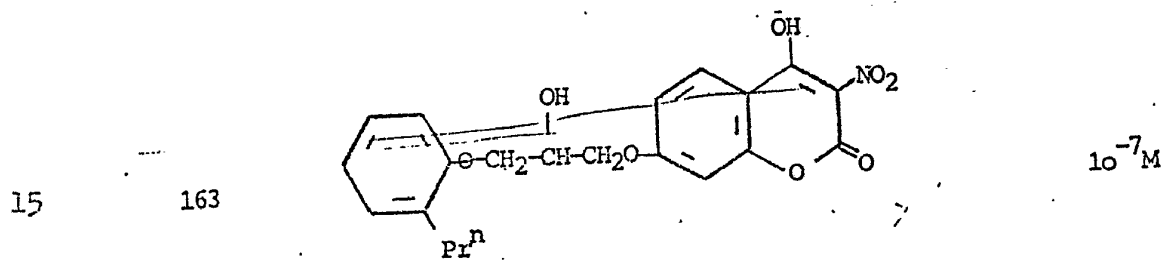
1



5



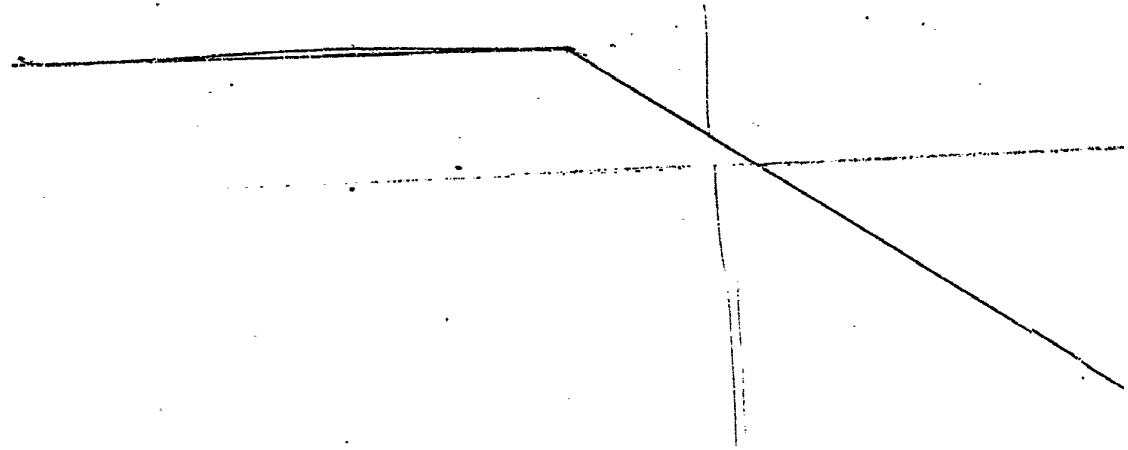
10

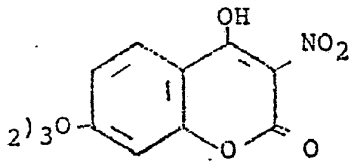


15

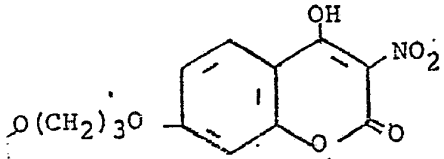
20

25



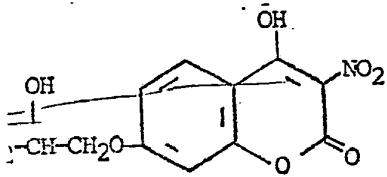


$10^{-5}M$



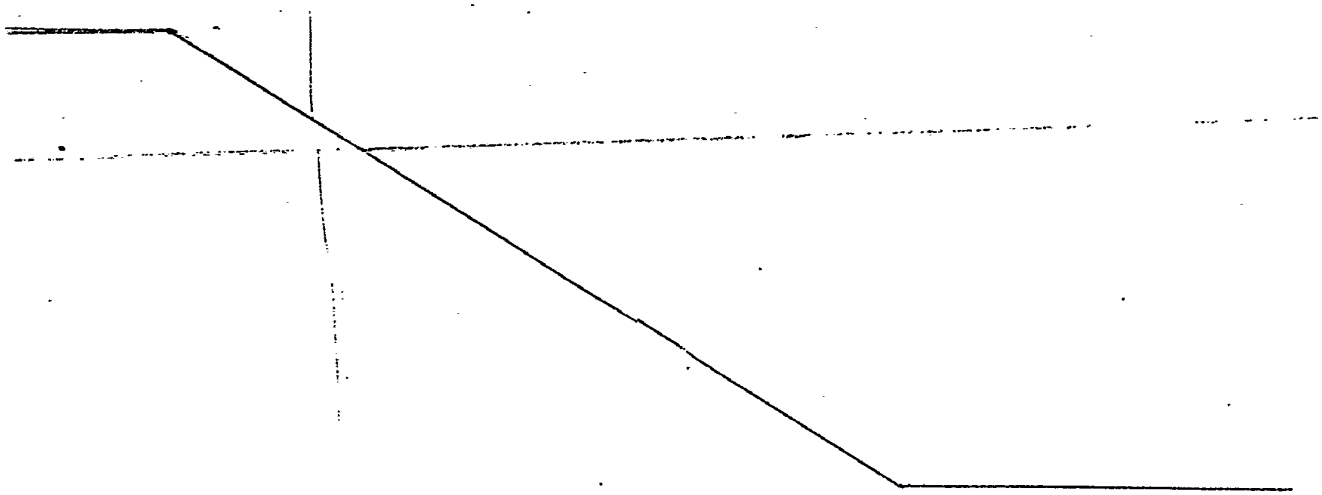
$10^{-5}M$

>2 mg/kg

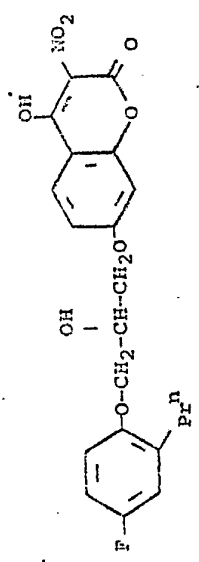


$10^{-7}M$

<1 mg/kg



1



5

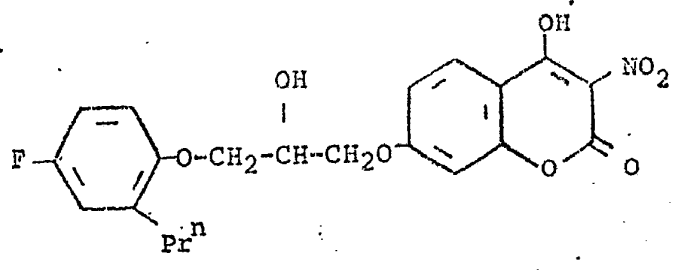
10

15

20

25

1



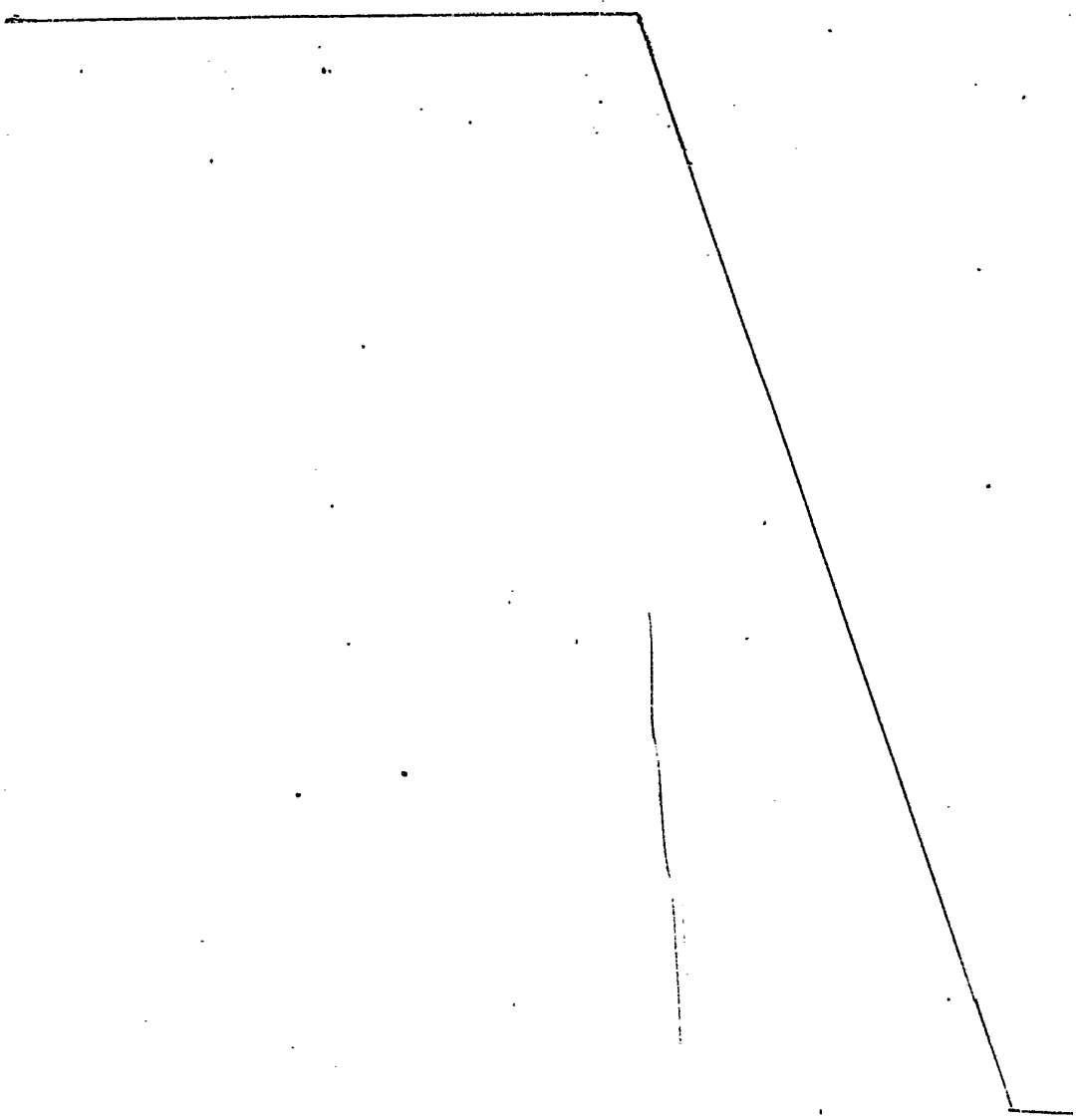
5

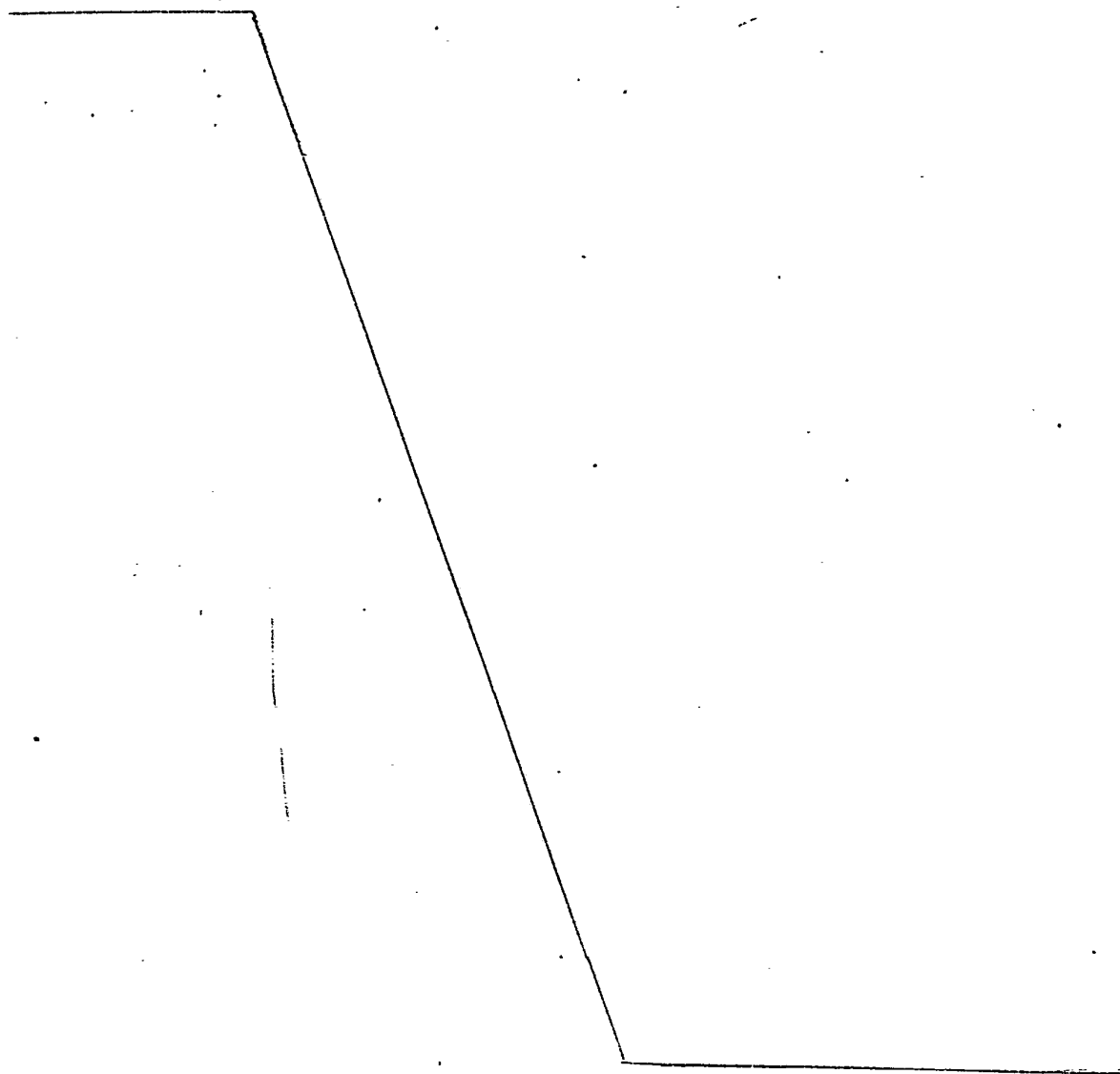
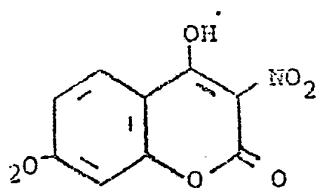
10

15

20

25





1

Toxicidad

Ninguno de los compuestos descritos en los ejemplos presentaron ningún efecto tóxico durante la evaluación biológica.

5

Toxicidad aguda

Los siguientes compuestos:

4-hidroxi-3-nitro-7-(2-feniletoksi)cumarina

7-(3-{2-n-propilfenoxi}-2-hidroxi-propoxi)-4-hidroxi-3-nitro-cumarina

10

7-(3-{4-acetilfenil}propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina

7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-metilfenoxi}-2-hidroxi-propoxi)-4-hidroxi-3-nitrocumarina y

7-(3-{4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi}-2-hidroxi-propoxi)-8-n-propil-3-nitrocumarina

15

fueron administrados a ratones por vía intravenosa a razón de 100 mg/kg. No se produjo ninguna muerte dentro de los 5 días siguientes.

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

20

25

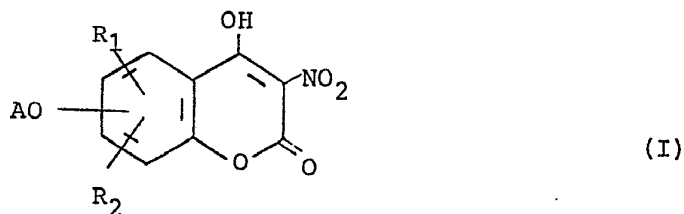
1

REIVINDICACIONES

5

1. Un procedimiento para la preparación de una nitrocumarina de fórmula (I):

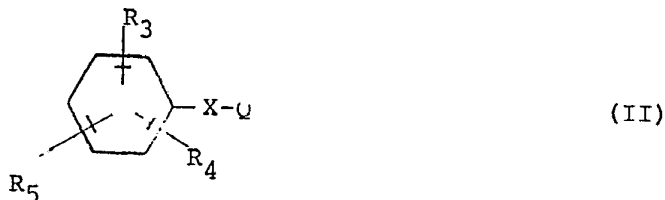
10



15

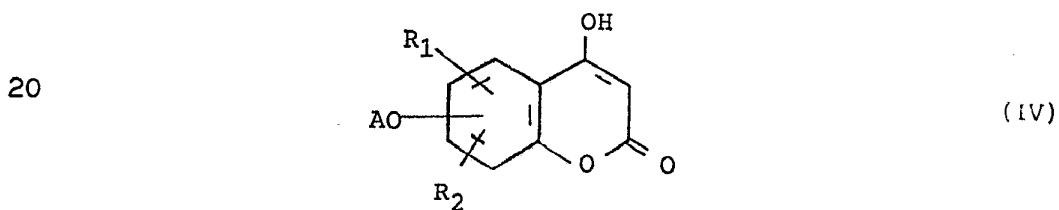
y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R₁ y R₂ representan cada uno de ellos hidrógeno o alquilo inferior, alcoxi inferior, alqueno inferior o alquino inferior o bien R₁ y R₂ cuando están en átomos de carbono adyacentes representan unidos un grupo 1,4-buta-1,3-dienileno o un grupo alqueno de 3 a 5 átomos de carbono inclusive; A representa un sustituyente de fórmula (II):

20



25

1 que ocupa la posición 6 o la posición 7 del núcleo de ni-
 trocumarina, donde X es oxígeno o un grupo metileno y Q
 5 representa un grupo alquileo lineal de 1 a 8 átomos de
 carbono inclusive, estando un grupo metileno dentro del gru-
 po Q, distinto de un grupo metileno enlazado covalentemen-
 te a un oxígeno etéreo, opcionalmente sustituido con hidro-
 xilo y R₃, R₄ y R₅ representan cada uno de ellos hidrógeno,
 halógeno, nitro, hidroxilo, ciano, carboxilo, amino, alquilo
 10 inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi
 inferior, alcoxi(inferior)carbonilo, acilo inferior, aciloxi
 inferior, mono- y di-alquil(inferior)amino, mono- y di-acil-
 (inferior)amino, fenilo, alquil(inferior)fenilo, fenoxicarbo-
 nilo o benciloxicarbonilo o bien dos cualesquiera de los gru-
 15 pos R₃, R₄ o R₅, cuando están en átomos de carbono adyacentes,
 representan unidos un grupo alquileo de 3 a 5 átomos de car-
 bono inclusive o un grupo 1,4-buta-1,3-dienileno; cuyo pro-
 cedimiento consiste en nitrar un compuesto de fórmula (IV):



con un agente de nitración y después, si se desea, salificar
 el compuesto de fórmula (I).

25 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde

1

el agente de nitración es ácido acético y ácido nítrico con-
centrado.

5

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, don-
de el agente de nitración es ácido nítrico fumante en cloro-
formo.

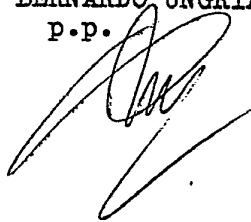
4. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA NITROCUMARINA,

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de noventa páginas
mecanografiadas.

Madrid, 23 Septiembre de 1976
BERNARDO UNGRIA
P.P.

15



20

25