



(19) ES	(11) NUMERO 462.001	(10) A1
	(21) FECHA DE PRESENTACION 31.8.77	

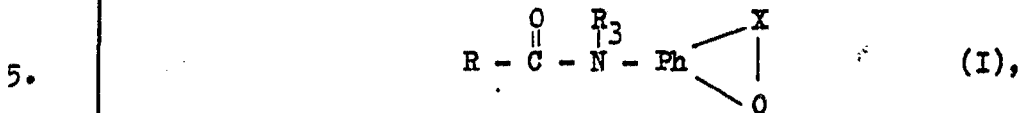
20 NOV. 1978

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria a junta.

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO 75688	(32) FECHA 31 de Agosto de 1.976	(33) PAIS LUXEMBURGO
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BENZOPIRANO.-		
(71) SOLICITANTE (S) CIBA-GEIGY A.G.-		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Klybeckstrasse 141, 4002, Basilea, Suiza.-		
(72) INVENTOR (ES) Pier Giorgio Ferrini.-		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE Don José Miguel Gómez-Acebo Pombo.-		

El objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de benzopirano de fórmula general:



10. donde R significa carboxi, en caso dado esterificado amidado, Ph significa 1,2-fenileno conteniendo el grupo R-CO-NR₃-, en caso dado sustituido, X significa un grupo de fórmula -CO-CR₁=CR₂-, donde R₁ y R₂ independientes entre sí, significan hidrógeno, acilo o un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, en caso dado heteroanálogo, o juntos significan alquileno inferior de 3 a 5 miembros y R₂ puede ser hidroxilo, en caso dado esterificado o esterificado con un ácido carboxílico orgánico y R₃ significa hidrógeno o alquilo inferior, en forma libre o en forma de sal, los mismos nuevos compuestos, los preparados farmacéuticos conteniendo éstos y la utilización de los mismos.

15. Carboxi esterificado es, por ejemplo, carboxi esterificado con un alcohol, en caso dado sustituido, de carácter alifático o aromático.

20. Un alcohol de carácter alifático es un alcohol cuyo átomo de carbono enlazado con el grupo hidroxilo no es miembro de un sistema aromático, por ejemplo, un alcohol alifático sustituido en caso dado por arilo o heteroarilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, fenilo o piridilo en caso dado sustituidos, siendo indicado como tal un alcohol inferior, o un alcohol cicloalifático, por ejemplo, un cicloalcohol de 5 a 8 miembros. Como ejemplos de un carboxi esterificado con un alcohol de carácter alifático, en caso dado sustituido, sean mencionados: Alcoxi-carbonilo inferior, por ejemplo, metoxi-, etoxi-, propoxi-, iso-

25.

30.

propoxi-, y butoxi-carbonilo, fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido en la parte fenilo, ante todo α - y β -fenil-alcoxi inferior-carbonilo, donde como fenilo, en caso dado sustituido y como alcoxi inferior entran especialmente en consideración los citados a continuación, por ejemplo, benciloxi- y α '- así como β -fenetoxicarbonilo y cicloalcoxicarbonilo de 5 a 8 miembros, por ejemplo, ciclopentiloxi-, ciclohexiloxi- y cicloheptiloxi-carbonilo.

Un alcohol de carácter aromático es un alcohol cuyo átomo de carbono enlazado con el grupo hidroxilo es miembro de un sistema aromático carbocíclico o heterocíclico, por ejemplo, un fenol en caso dado sustituido en la parte fenilo o una hidroxipiridina sustituida por alquilo inferior, tal como metilo o alcoxi inferior, tal como metoxi. Como ejemplos de un carboxi esterificado con un alcohol de carácter aromático, en caso dado sustituido, sean mencionados: Fenoxi-, toliloxi-, anisiloxi- y clorofenoxi-carbonilo, así como 2-, 3- y 4-piridiloxicarbonilo.

El carboxi amidificado presenta como grupo amino, por ejemplo, un grupo amino libre o uno sustituido como mínimo por un resto hidrocarburo de carácter alifático, en caso dado, heteroanálogo, en caso dado sustituido, o un resto de arilo, en caso dado sustituido.

En un resto de hidrocarburo, de carácter alifático, en caso dado, heteroanálogo, en caso dado sustituido, parte la valencia libre de un átomo de carbono aromático. Un resto de éstos es, por ejemplo, alquilo inferior o alqueno inferior, que en caso dado puede estar sustituido por fenilo o naftilo, en caso dado sustituidos, o, por ejemplo, cicloalquilo de 5 a 8 miembros, tal como ciclohexilo, o alqueno, en caso dado con alquilo inferior, por ejemplo, metilado, en caso dado monooxa-

5. monoaza- o monotiazanálogo de 4 a 7 miembros, por ejemplo, tetra- o pentametileno ó 3-oxa-, 3-aza-, o 3-tiapentametileno. Como ejemplos de carbamilo sustituido por lo menos por un resto de éstos sean mencionados: Mono- o di-alquilo inferior-carbamilo, tal como N-metil-, N,N-dietil-carbamilo, fenil-alquilo inferior-carbamilo, sustituido en la parte fenilo, en caso dado como indicado a continuación, tal como N-bencil- o N-(1- ó 2-fenil)-carbamilo o pirrolidino- piperidino-, morfolino-, tiomorfolino-, piperazino- ó 4-alquilo inferior-, por ejemplo, 4-metilpiperazino-carbonilo.
- 10.

15. Un resto de arilo, en caso dado sustituido es, por ejemplo, naftilo, en caso dado sustituido, o fenilo, en caso dado sustituido como se indica a continuación y/o fenilo sustituido en dos átomos del anillo adyacentes por un grupo -OX- del significado indicado. Grupos carbamílicos sustituidos por un resto de éstos son, por ejemplo, N-fenil-, N-tolil-, N-anisil-, N-clorofenil- y N-naftil-carbamilo así como los grupos de fórmula:



25. El grupo 1,2-fenileno Ph, conteniendo R-CO-NR₃- puede presentar, además de éste grupo, como mínimo uno, por ejemplo, uno o dos ulteriores sustituyentes, entrando en consideración como tales, por ejemplo, alquilo inferior, tales como los citados a continuación, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, tales como los citados a continuación, por ejemplo, metoxi, halógeno, tales como los siguientes, por ejemplo, cloro y trifluormetilo.

30. Acilo es, por ejemplo, acilo derivado de un ácido

carboxílico orgánico o del ácido carbónico, en caso dado parcialmente esterificado o amidificado.

5. Acilo derivado de un ácido carboxílico es, por ejemplo, alcanilo inferior o benzoilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo o benzoilo.

10. Acilo derivado del ácido carboxílico en caso dado parcialmente esterificado o amidificado es, por ejemplo, carboxilo, en caso dado esterificado o amidificado, tal como carboxi libre o esterificado o amidificado como anteriormente indicado, por ejemplo, carboxi-, metoxi- o etoxi-carbonilo o carbamilo.

15. Hidroxi, en caso dado esterificado es, por ejemplo, hidroxi eterificado, en caso dado con un alcohol inferior o un fenol, en caso dado sustituido, es decir, hidroxi, alcoxi inferior o fenoxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, hidroxi, metoxi, etoxi o fenoxi.

20. Hidroxi, en caso dado esterificado con un ácido carboxílico es, por ejemplo, hidroxi esterificado en caso dado con un ácido alcano inferior-carboxílico o un ácido benzoico, en caso dado sustituido, es decir, hidroxi, alcaniloxi inferior o benzoiloxi, en caso dado sustituido, especialmente acetoxi, propioniloxi o benzoiloxi.

25. Un resto de hidrocarburo, en caso dado heteroanálogo, en caso dado sustituido, es, por ejemplo, un resto hidrocarburo de carácter alifático, en caso dado sustituido o un resto hidrocarburo aromático, en caso dado heteroanálogo, en caso dado sustituido.

30. El alquileo inferior de 3 a 5 miembros puede ser de cadena recta o ramificada y es, por ejemplo, propileno-1,3, butileno-1,4, pentileno-1,5, ó 2- ó 3-metilbutileno-1,4.

- En un resto hidrocarburo de carácter alifático en

5. caso dado sustituido, parte la valencia libre de un átomo de carbono no aromático. Un resto de éstos es, por ejemplo, un resto hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido por fenilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, un resto de alquilo inferior, un resto hidrocarburo cicloalifático, tal como adamantilo o cicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, o cicloalquenilo, por ejemplo, 1-cicloalquenilo. Como ejemplos de tales restos son de citar especialmente: Metilo, etilo, isopropilo y butilos, bencilo y metil-, metoxi-, y clorobencilos, 10. ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, cicloheptilo y 1-cicloheptenilo.

15. Un resto hidrocarburo aromático, en caso dado heteroanálogo, en caso dado sustituido, muestra, por ejemplo, 5 ó 6 miembros de anillo y hasta 2 heteroátomos, tales como átomos de nitrógeno, de oxígeno o de azufre y es, por ejemplo, fenilo, en caso dado sustituido, tal como uno de los mencionados a continuación, o un resto de heteroarilo de 5 ó 6 miembros, llevando un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre, tal como por ejemplo, uno de los mencionados a continuación. Ejemplos son, ante todo, fenilo y piridilo, en caso dado sustituido 20. por metilo, metoxi o cloro.

25. En lo anterior y a continuación valen: El fenilo, en caso dado sustituido, el naftilo, así como el fenilo en el benzoilo en caso dado sustituido, benzoiloxi y alcoholes aromáticos es, por ejemplo, fenilo o naftilo, en caso dado una o varias veces sustituido, por ejemplo, una o dos veces, donde como sustituyentes entran en consideración, ante todo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógenos, por ejemplo, los citados a continuación, hidroxí, así como trifluormetilo, tal como 30. fenilo, naftilo, o-, m- ó p-tolilo, o-, m- ó p-anisilo, o-, m-

ó p-clorofenilo ó 2,4-, 3,5- ó 2,6-diclorofenilo.

5. El heteroarilo, en caso dado sustituido y aquel en alcoholes heteroaromáticos muestra preferentemente 5 ó 6 miembros de anillo y como heteroátomo (s) hasta dos átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre y es, por ejemplo, piridilo, tienilo o furilo, en caso dado una o varias veces sustituido, entrando en consideración como sustituyentes alquilo inferior, alcoxi inferior y halógenos, ante todo en cada caso los citados a continuación, tales como piridilo-2, -3 ó -4, 6-metilpiridilo-2, 6-metoxipiridilo-2 ó 2- ó 3-tienilo.

10. El alquilo inferior contiene, por ejemplo, hasta 7, ante todo hasta 4 átomos de carbono y puede ser de cadena recta o ramificada, así como estar enlazado en cualquier posición, tal como metilo, etilo, propilo o n-butilo o, además isopropilo, sec-ó iso-butilo.

15. El alcoxi inferior, así como aquel en alcoxi inferior-carbonilo, contiene por ejemplo, hasta 7, ante todo hasta 4 átomos de carbono y puede ser de cadena recta o ramificada, así como estar enlazado en cualquier posición, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o amiloxi.

20. El alcanilo inferior, así como aquel en alcanilo inferior inferior contiene por ejemplo, hasta 7, ante todo, hasta 4 átomos de carbono y puede ser de cadena recta o ramificada, tal como acetilo, propionilo, butirilo o isobutirilo.

25. El halógeno es, por ejemplo, halógeno hasta el número atómico 35, tal como fluor, cloro o bromo.

30. Las sales de los compuestos de fórmula general (I), donde R, R₁ y /o R₂ significan carboxi, son sales con bases, en primer lugar sales apropiadas para utilización farmacéutica, tales como las sales de metal alcalino o metal alcalino-terreo, tales

como, por ejemplo, las sales del sodio, del potasio, del magnesio o del calcio, además, las sales amónicas con amoniaco o aminas, tales como las alquilo inferior- o hidroxialquilo inferior-aminas, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina ó di-
5. o tri-(2-hidroxietyl)-amina.

Los nuevos compuestos muestran valiosas propiedades farmacológicas. Especialmente manifiestan efectos antialérgicos que, por ejemplo, se demuestran en la rata en dosis de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg/kg en administración
10. oral en el ensayo de anafilaxia cutánea pasiva (reacción PCA), análogamente al método descrito por Goose y Blair, Immunology, tomo 16, pág. 749 (1969), produciéndose la anafilaxia cutánea pasiva de acuerdo con el procedimiento descrito por Ovary, Progr. Allergy, tomo 5, pág. 459 (1958). Producen, además, una
15. inhibición de la liberación de histamina, inmunológicamente inducida, por ejemplo, de células peritoneales de *Nippostrongylus brasiliensis* in vitro (véase Dukor et al., Inter. Arch. Allergy (1976) en imprenta). Además son altamente activas en distintos modelos de broncoconstricción como puede verse,
20. por ejemplo, en la gama de dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg/kg i.v. a base de la broncoconstricción en la rata provocada por anticuerpos IgE y en la gama de dosis a partir de aproximadamente 1 mg/kg i.v. de la broncoconstricción en el cobaya inducida por anticuerpos IgG. Los compuestos de
25. la presente invención son utilizables, por lo tanto, como inhibidores de reacciones alérgicas, por ejemplo, en el tratamiento y profilaxis de afecciones alérgicas, tales como asma, tanto asma extrínseca como intrínseca, u otras afecciones alérgicas, tales como fiebre de heno, conyuntivitis, urticaria y eccemas.

30. La invención se refiere, en primer lugar, a los com-

5. puestos de fórmula general I, donde R significa carboxi, carbamilo esterificado con un alcohol de carácter alifático o aromático, o en caso dado sustituido por como mínimo un resto hidrocarburo de carácter alifático, en caso dado sustituido o heteroanálogo, o por un resto de arilo, en caso dado sustituido,
10. Ph significa el grupo 1,2-fenilo conteniendo R-CO-NR₃-, en caso dado sustituido, X significa un grupo -CO-CR₁=CR₂-, donde R₁ y R₂ significan, independientes entre sí, hidrógeno, alcanilo inferior, benzoilo, carboxi, en caso dado esterificado o amidado como indicado anteriormente para R, o un resto hidrocarburo de carácter alifático, en caso dado sustituido, o un resto hidrocarburo aromático en caso dado heteroanálogo o juntos 1,3-, 1,4- ó 1,5-alkileno inferior y R₂ puede significar hidroxilo, también en caso dado esterificado por un alcohol inferior o esterificado con un ácido alcano inferior-carboxílico, y R₃ significa hidrógeno o alquilo inferior, donde como sustituyentes de grupos aromáticos o heteroaromáticos entran en consideración, en cada caso, ante todo alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, hidroxilo y trifluormetilo en forma libre o en forma de sal.
- 15.
- 20.

25. La invención se refiere ante todo a compuestos de fórmula general I, donde R significa carboxi, carboxi esterificado con un alcohol en caso dado sustituido por fenilo, en caso dado sustituido o un fenol, en caso dado sustituido, o carbamilo, en caso dado monosustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido o fenilo en caso dado sustituido, por ejemplo, un grupo



donde Ph y X tienen los significados indicados a continuación o disustituido por alquilo inferior o alquileno inferior en caso dado heteroanálogo, Ph significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo R-CO-NR₃- en caso dado sustituido, X significa un grupo -CO-CR₁=CR₂- donde R₁ y R₂, independientes entre sí significan hidrógeno, alcanóilo inferior, tal como acetilo, carboxi, en caso dado esterificado por un alcohol inferior, tal como metanol, alquilo inferior, en caso dado sustituido por fenilo, a su vez puede estar sustituido o fenilo, en caso dado sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, conteniendo un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre, o juntos tri-, tetra- o pentametileno y R₂ también puede significar hidroxilo, en caso dado esterado con un alcohol inferior, tal como metanol o esterificado con un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como ácido acético, y R₃ significa hidrógeno o alquilo inferior, donde como sustituyentes entran en consideración fenilo, fenol, 1,2-fenileno, Ph y heteroarilo, alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, hidroxilo y trifluormetilo, en forma libre o en forma de sal.

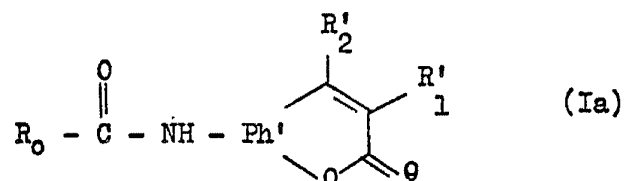
5.

10.

15.

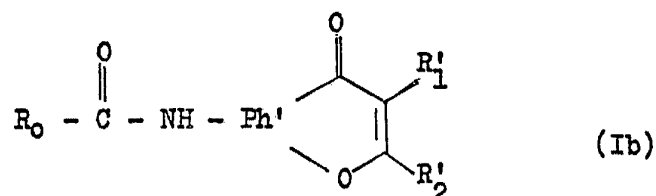
20.

La invención se refiere especialmente, por una parte, a compuestos de fórmula general Ia



25.

por otra parte a compuestos de fórmula general Ib



30.

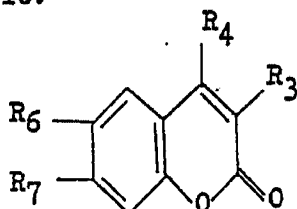
5. donde en cada caso R_0 significa carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxi- o etoxi-carbonilo, fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido en la parte fenilo como indicado a continuación, tal como benciloxycarbonilo o carbamilo, en caso dado mono- o di-sustituido por alquilo inferior, tal como metilo o etilo, o di-sustituido por tetra- o pentametileno, o bien 3-oxa-, 3-aza- ó 3-tiapentametileno, Ph' significa 1,2-fenileno conteniendo el grupo $R_0-CO-NH-$, además en caso dado sustituido como indicado a continuación, R_1' y R_2' juntos significan tri-, tetra- o pentametileno o R_1' significan hidrógeno, alcanilo inferior, tal como acetilo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxi o etoxicarbonilo, alquilo inferior, tal como metilo o fenilo, en caso dado sustituido como indicado a continuación, o piridilo y R_2' tiene uno de los significados indicados para R_1' o significa hidroxilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, o alcaniloxi inferior, tal como acetoxi, donde como sustituyentes del fenilalcoxi inferior-carbonilo R_1' sustituido, 1,2-fenileno Ph' adicionalmente sustituido y del fenilo sustituido y piridilo R_1' y/o R_2' entran en consideración alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, hidroxilo y trifluormetilo, en cada caso en forma libre o en forma de sal.
- 10.
- 15.
- 20.

25. La invención se refiere en primerísimo lugar, por una parte, a los compuestos de fórmula general Ia, donde R_0 significa carboxi o alcoxi inferior-carbonilo, con hasta 5 átomos de carbono, tal como metoxi o etoxicarbonilo, Ph' significa 1,2-fenileno, que, enlazado, por ejemplo, en la posición 4 ó 5 contiene el grupo $R_0-CO-NH$ sustituido en una de las posiciones libres en caso dado por alquilo inferior o alcoxi infe-
- 30.

5. rior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo o metoxi, hidroxilo o halógeno, tal como cloro, R_1' significa hidrógeno, alquilo inferior o alcanilo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo o acetilo, fenilo o piridilo, y R_2' tiene uno de los significados indicados para R_1' o significa hidroxilo o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metoxi, por otra parte los compuestos de fórmula general Ib donde R_0 y Ph' tienen los significados anteriormente indicados y R_1' y R_2' , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo o fenilo, en cada caso en forma libre o en forma de sal.

10. La invención se refiere muy especialmente a compuestos de fórmula Ic:

15.

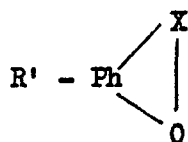


(Ic)

20. donde uno de los restos R_6 y R_7 significa un grupo de fórmula R'_0 -CO-NH, donde R' significa carboxi o, en segundo lugar, alcoxi inferior-carbonilo con hasta 5 átomos de carbono, tal como metoxi- ó etoxicarbonilo y el otro representa hidrógeno, y R_3 y R_4 , independientes entre sí, significan hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, en forma libre o en forma de sal.
- 25.

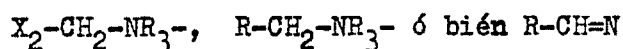
Los nuevos compuestos se pueden obtener según procedimientos en sí conocidos.

30. Un modo de trabajo preferente se caracteriza, por ejemplo, porque en un compuesto de fórmula:



5. donde R' significa un resto transformable oxidativamente en el grupo deseado de fórmula RCO-NR₃-, R' se transforma oxidativamente en el grupo de fórmula RCO-NR₃- y, en caso deseado, un compuesto así obtenible se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/o, una sal obtenida, se transforma en el compuesto libre o en otra sal, o un compuesto formador de sal
10. obtenido se transforma en una sal.
- Restos R' transformables oxidativamente en grupos de fórmula RCO-NR₃-, por ejemplo, los grupos de fórmula X₂-NR₃-, donde X₂ representa el grupo glioxilofílico hidratado en caso dado transformable oxidativamente en el grupo oxalo de fórmula R-C(=O)-, donde R significa carboxi, Este se puede formar ventajosamente in situ en el transcurso de la reacción de oxidación, por ejemplo, del grupo acilo de un ácido carboxílico, en caso dado α, β-insaturado o α, β-dihidrolizado, alifático o aralifático, de un grupo glicolofílico en caso dado esterificado en el grupo hidroxilo, o del grupo glicilo, o liberar
15. de uno de sus derivados funcionales, por ejemplo, de uno de sus acetales o iminas. Los grupos acilo de ácidos carboxílicos en caso dado α, β-insaturados o α, β-dihidroxilados son, por ejemplo, los grupos alcanilo, tal como alcanilo inferior,
20. por ejemplo, acetilo, los grupos acilo de ácidos mono- o dicarboxílicos alifáticos α, β-insaturados, por ejemplo, acrililo, crotonilo o el grupo acilo del ácido fumárico o maléico, en caso dado funcionalmente modificado, los grupos acilo de los ácidos carboxílicos aralifáticos α, β-insaturados, por ejemplo,
25. cinamilo en caso dado sustituido, o los grupos acilo de ácidos
- 30.

5. α, β -dihidroxicarboxílicos alifáticos, tales como del ácido tartárico, o derivados carboxi monofuncionales, tales como ésteres o amidas de los mismos. Grupos glicoloilo esterificados son, por ejemplo, los grupos glicoloilo esterificados, por ejemplo, en el grupo hidroxilo con un ácido mineral, tal como un hidrácido halogenado, por ejemplo, con ácido clorhídrico o bromhídrico, o con un ácido carboxílico, por ejemplo, con ácido acético o el ácido benzóico, en caso dado sustituido.
10. Grupos glioxiloilo acetalizados son, por ejemplo, los grupos glioxiloilo acetalizados con alcoholes inferiores o un alcanodiol inferior, tal como dimetoxi-, dietoxi- ó etilendioxiacetilo. Las iminas de los grupos glioxiloilo son, por ejemplo, las N-benciliminas, en caso dado sustituidas, o las N-(2-benzotiazolil)-iminas de las mismas, o las iminas con 3,4-diterc.-butil-o-quinona. Otros restos transformables oxidativamente en el grupo oxalo son, por ejemplo, los grupos 2-furoilo en caso dado sustituidos, que llevan en la posición 5 un grupo formilo acetalizado, tal como dietoximetilo. Los grupos oxidables a grupos oxaloamino esterificados de fórmula R-C
15. (=O)-, donde R significa carboxi esterificado son los grupos glicoloilo esterados, tales como alcoxi inferior-acetilo. Los restos oxidables a grupos oxaloamino, en caso dado esterificados o amidados son, además, los grupos carboximetilamino o los grupos carboximetilenimino, en caso dado funcionalmente
20. modificados, por ejemplo, de fórmula:
- 25.



30. La oxidación se puede realizar en la forma usual por reacción con un agente de oxidación adecuado. Agentes de

- oxidación adecuados son especialmente los compuestos de metales pesados oxidantes, tales como los compuestos de plata, por ejemplo, nitrato de plata o picolinato de plata, oxiaácidos de metales pesados, por ejemplo, de manganeso-IV, manganeso-VII, cromo-VI e hierro-VI, o de halógenos o bien sus anhídridos o sales, tales como ácido crómico, dióxido de cromo, dicromato potásico, permanganato potásico, dióxido de manganeso, ferrato potásico, iodato sódico, periodato sódico o tetraacetato de plomo. La reacción con éstos agentes de oxidación se efectúa en la forma usual, por ejemplo, en un disolvente inerte, tal como acetona, ácido acético, piridina o agua ó en una mezcla de disolventes inertes, preferentemente acuosa a temperatura normal o, en caso necesario bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, a unos 0°C hasta unos 100°C. La oxidación de los grupos glicilo en caso dado eterado a grupos oxalo, en caso dado esterificados, se efectúa, por ejemplo, ventajosamente con permanganato potásico en piridina acuosa o acetona a temperatura ambiente. Los grupos glioxiloilo acetalizados y los grupos iminoacetilo se oxidan preferentemente en forma ácida, por ejemplo, con dicromato potásico en ácido sulfúrico. Los grupos acilo de los ácidos carboxílicos alifáticos α , β -dihidroxi- tales como el resto acilo del ácido tartárico, se oxidan ventajosamente con ácido periódico mientras para la oxidación del grupo glicilo se emplea preferentemente ferrato potásico en medio alcalino, por ejemplo, a un pH de 10 - 13, por ejemplo, 11,5 o sales orgánicas de plata, tales como picolinato de plata. Los grupos de fórmula R-CH=N- se oxidan ventajosamente con un perácido orgánico, por ejemplo, con ácido peracético o ácido m-cloroperbenzónico, en un disolvente inerte, por ejemplo, cloruro metilénico, cloroformo o
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

benceno.

Un compuesto de fórmula general I obtenible según la presente invención se puede transformar en forma en sí conocida, en otro compuesto de fórmula general I.

5. Así, por ejemplo, un grupo carboxilo libre R se puede esterificar a un grupo carboxilo esterificado R en la forma usual, por ejemplo, por tratamiento con un diazoalcano inferior, en caso dado sustituido por arilo o heteroarilo, en caso sustituido, o sal de trialquilo inferior-oxonium, sal
10. de trialquilo inferior-carboxonium o sal de dialquilo inferior-carbonium, tal como hexacloroantimonato o hexafluorofosfato, o, ante todo, por reacción con un alcohol correspondiente o un derivado reactivo, tal como un éster de ácido carboxílico, fosforoso, sulfuroso o carbónico, por ejemplo, un éster de áci-
15. do alcano inferior-carboxílico, trialquilo inferior-fosfito, dialquilo inferior-sulfito o el pirocarbonato, o un éster de ácido mineral o ácido sulfónico, por ejemplo, el éster del ácido clorhídrico o bromhídrico, o del ácido sulfúrico, del ácido benceno-sulfónico, del ácido toluenosulfónico o del ácido
20. metanosulfónico, del alcohol correspondiente o de una olefina derivada del mismo.

- La reacción con el alcohol correspondiente mismo se puede efectuar ventajosamente en presencia de un catalizador ácido, tal como de un ácido protónico, por ejemplo, de ácido
25. clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, bórico, bencenosulfónico y/o toluenosulfónico; o un ácido Lewis, por ejemplo, eterato de trifluoruro de boro, en un disolvente inerte, especialmente en un exceso de alcohol empleado y en caso necesario en presencia de un aceptor de agua y/o elimina-
30. ción destilativa, por ejemplo, aceotrópica, del agua de reacción

y/o a temperatura más elevada.

5. La reacción con un derivado reactivo del alcohol correspondiente se puede efectuar en la forma usual, partiendo de un éster de ácido carboxílico, fosforoso, sulfuroso o carbónico, por ejemplo, en presencia de un catalizador ácido, tal como uno de los anteriormente mencionados, en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo aromático, por ejemplo, en benceno o tolueno, o en un exceso de un derivado del alcohol empleado, o del alcohol correspondiente, en caso necesario bajo separación por destilación, por ejemplo, azeotrópicamente, del agua de reacción.
10. Partiendo de un éster de ácido mineral o de un éster de ácido sulfónico se emplea el ácido a esterificar ventajosamente en forma de una sal, por ejemplo, de la sal sódica o potásica y se trabaja, en caso necesario, en presencia de un agente de condensación básico, tal como de una base orgánica, por ejemplo, de hidróxido o carbonato de sodio, de potasio o de calcio, o una base de nitrógeno orgánica terciaria, por ejemplo, de trietilamina o piridina, y/o en un disolvente inerte, tal como una de las bases de nitrógeno terciarias anteriormente mencionadas o de un disolvente polar, por ejemplo, en dimetilformamida y/o a temperatura más elevada.
- 15.
- 20.

25. La reacción con una olefina se puede efectuar, por ejemplo, en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo, de un ácido Lewis, por ejemplo, de trifluoruro de boro, de un ácido sulfónico, por ejemplo, de ácido p-toluenosulfónico o, ante todo, de un catalizador básico, por ejemplo, de hidróxido sódico o potásico, ventajosamente en un disolvente inerte, tal como en un éter, por ejemplo, en dietiléter o tetrahidrofurano.

30. Un grupo carboxilo libre R se puede transformar además por reacción con amoníaco o una amina que lleva como mínimo

un átomo de hidrógeno, en la forma usual, bajo deshidratación de la sal amónica intermediariamente formada, por ejemplo, por destilación azeotrópica con benceno o tolueno o calentamiento seco en un grupo carboxilo amidado R.

5. Las transformaciones anteriormente descritas de grupos carboxilo libres R en grupos carboxilo esterificados o amidados se puede realizar también transformando un compuesto de fórmula I, donde R significa carboxilo, primeramente en la forma usual en un derivado reactivo, por ejemplo, mediante un haluro del fósforo o del azufre, por ejemplo, mediante tricloruro o tribromuro de fósforo, pentacloruro de fósforo o cloruro tiofílico, en un haluro de ácido, o por reacción con un alcohol correspondiente o amina en un éster reactivo, es decir, éster con estructuras atraedoras de electrones, tales como el éster con fenol, tiofenol, p-nitrofenol o alcohol cianmetílico, o una amida reactiva, por ejemplo, la amida derivada del imidazol ó 3,5-dimetilpirazol y el derivado reactivo obtenido reaccionar entonces en la forma usual, por ejemplo, como descrito a continuación para la reesterificación, reamidación o bien
10. transformación entre sí de grupos carboxilo R esterificados y amidados, con un alcohol correspondiente, amoniaco o la amina correspondiente que lleve como mínimo un átomo de hidrógeno, al grupo R deseado.

15. Un grupo R carboxilo esterificado se puede reesterificar en la forma usual, por ejemplo, por reacción con una sal metálica, tal como la sal sódica o potásica de un alcohol correspondiente o con éste mismo en presencia de un catalizador, por ejemplo, de una base fuerte, por ejemplo, de hidróxido sódico o potásico o de un ácido fuerte, tal como de un ácido mineral,
20. por ejemplo, de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fos-
- 25.
- 30.

fórico, o de un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, de ácido p-tolueno-sulfónico o de un ácido Lewis, por ejemplo, de eterato de trifluoruro de boro, en otro grupo carboxilo R esterificado.

5. En un compuesto obtenible según la presente invención se puede además transformar entre sí los grupos hidroxilo R_2 , en caso dado esterificados o eterados.

10. Así se puede esterificar, por ejemplo, un grupo hidroxilo R_2 libre por reacción con un ácido carboxílico, preferentemente funcionalmente modificado, tal como ácido alcano inferior-carboxílico, por ejemplo, ácido acético, en un grupo hidroxilo R_1 y/o R_2 esterificado con un ácido carboxílico, o por reacción de un agente de eterificación, por ejemplo, con un agente de alquilación, eterar a un grupo hidroxilo R_1 y/o R_2 eterado, por ejemplo, a un grupo alcoxi inferior.

15. Un ácido carboxílico funcionalmente modificado es aquí, por ejemplo, un anhídrido, tal como el anhídrido simétrico del mismo, o un anhídrido con un hidrácido halogenado, tal como el ácido clorhídrico o bromhídrico, un éster capaz de reacción, es decir, un éster con estructuras atraedoras de electrones, por ejemplo, un éster fenílico, (p-nitro)-fenílico o cianmético del ácido alcano inferior-carboxílico, o una amida reactiva, por ejemplo, un N-alcanoilo inferior-imidazol ó -3,5-dimetil-pirazol.

20. Agentes eterificadores son, por ejemplo, alcoholes esterificados capaces de reacción, tales como los alcoholes esterificados con un ácido mineral, por ejemplo, con ácido iodhídrico, clorhídrico o bromhídrico, o ácido sulfúrico o ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, con ácido p-tolueno-, p-bromobenceno-, benceno-, metano-, etano- o eteno-sulfónico, o ácido fluorsul-

30.

fónico, así como diazoalcanos. Como agentes eterificadores son de mencionar especialmente los cloruros, ioduros, bromuros de alquilo inferior, por ejemplo, ioduro metílico, los dialquilo inferior-sulfatos, por ejemplo, sulfato dimetílico o dietílico o fluorsulfonato metílico, sulfonatos de alquilo inferior, tales como alquilo inferior-, por ejemplo, metil-, p-tolueno-, p-bromobenceno-, -metano- ó -etano- sulfonatos, así como diazoalcanos, por ejemplo, diazometano.

- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Las reacciones con ácidos preferentemente funcionalmente modificados, o bien con agentes de eterificación, por ejemplo, las destacadas anteriormente, se pueden realizar en la forma usual, en la reacción con un diazoalcano, por ejemplo, en un disolvente inerte, tal como en un éter, por ejemplo, en tetrahidrofurano, o al emplear alcoholes eterificados reactivos, por ejemplo, en presencia de un agente de condensación básico, tal como de una base inorgánica, por ejemplo, de hidróxido o carbonato sódico, potásico o cálcico o de una base de nitrógeno terciaria o cuaternaria, por ejemplo, de piridina, α -picolina, quinolina, trietilamina, o hidróxido de tetraetil- o benciltrietilamonium, y/o uno de los disolventes usuales para la reacción en cuestión, que se puede componer también de un exceso del derivado de ácido funcional empleado para la esterificación, por ejemplo, de un anhídrido o cloruro de ácido alcano inferior, o del haluro o sulfato de alquilo inferior empleado por ejemplo, para la eterización, y/o la base de nitrógeno terciaria empleada como agente de condensación básico, por ejemplo, trietilamina o piridina, en caso necesario a temperatura más elevada. Se recomienda especialmente la metilación con ioduro metílico, en alcohol amílico/carbonato sódico a temperatura de ebullición, así como la acilación mediante un anhídrido de ácido

de alcano inferior a 50 - 150° o mediante un cloruro de alcanoi-
lo inferior en piridina o piridina/trietilamina a temperaturas
entre -20 y +100°C.

5. A la inversa también se puede transformar hidroxí
R₂ eterado, o ante todo esterificado en la forma usual, por
ejemplo, en presencia de un medio ácido, de un hidrácido halo-
genado, por ejemplo, de ácido iodhídrico, en un disolvente
inerte, por ejemplo, en etanol o ácido acético, en hidroxí.

10. Además, en un compuesto obtenible según la presente
invención el acilo R₂ y/o ante todo R₁ se puede sustituir
por hidrógeno. Así se puede descarboxilar un grupo carboxi R₂
y/o ante todo R₁ en la forma usual, por ejemplo, térmicamente
o disociar el grupo acilo R₁ de un ácido carboxílico en la
forma usual, tal como por actuación de medios básicos, tal
15. como de alcalis, por ejemplo, de lejía sódica diluida o, ante
todo, solución de sosa, preferentemente en solución de sosa
al 5 %.

20. Los nuevos compuestos se pueden presentar, según
la selección de los productos de partida y los modos de traba-
jo, en forma de unos de los isómeros posibles o como mezcla de
los mismos, por ejemplo, como isómeros con respecto a la
orientación de X, además, según el número de los átomos de car-
bono asimétricos, como isómeros ópticos puros, tales como anti-
podas o como mezcla de isómeros, tales como racematos, mezclas
25. de diastereoisómeros o mezclas de racematos.

30. Las mezclas de isómeros obtenidas respecto a la
orientación de X, las mezclas de diastereoisómeros y las mez-
clas de racematos se pueden separar a base de la diferencia
fisico-químicas de los componentes, en forma conocida, en los
isómeros puros, diastereómeros o racematos, por ejemplo, por

cromatografía y/o cristalización fraccionada.

5. Los racematos obtenidos se pueden descomponer además, según métodos conocidos en los antípodas ópticos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción de un producto final ácido con una base ópticamente activa formador de sales con el ácido racémico y separación de las sales obtenidas de ésta manera, por ejemplo, a base de sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodas por actuación de medios adecuados. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.

10. Los compuestos de fórmula I libres obtenidos, por ejemplo, aquellos donde R, R₁ y/o R₂ significa carboxi, se pueden transformar en forma conocida en sales, entre otras, por tratamiento con una base o con una sal adecuada de un ácido carboxílico, generalmente en presencia de un disolvente o diluyente.

15. Las sales obtenidas se pueden transformar en forma en sí conocida en los compuestos libres, por ejemplo, por tratamiento con un reactivo ácido, tal como un ácido mineral.

20. Los compuestos, inclusive sus sales, se pueden obtener también en forma de sus hidratos o incluir el disolvente empleado para la cristalización.

25. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderá en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres y sus sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes o bien los compuestos libres.

30. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un

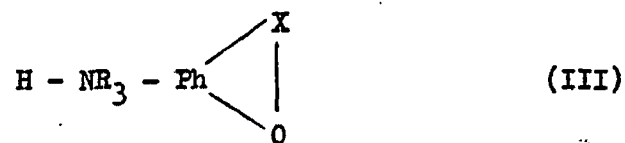
compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas que faltan, o un producto de partida se emplea en forma de una sal y/o racemato o bien antípoda, o se forma especialmente bajo las condiciones de reacción.

5.

Los productos de partida son conocidos o, siempre que sean nuevos, se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

Así se pueden obtener los compuestos de partida de fórmula general (II), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

10.



o una sal de adición de ácido del mismo, con un ácido correspondiente por ejemplo, de fórmula ó bien $\text{X}_2\text{-OH}$ (IV) o un derivado funcional del mismo.

15.

Los derivados funcionales de los ácidos de fórmula IV son, ante todo, un grupo carboxi esterificado, amidado o anhídrido, tal como alcoxi inferior-carbonilo, carbamilo en caso dado sustituido, por ejemplo, carbamilo o imidazolil-1-carbonilo, o halogenocarbonilo, por ejemplo, cloro- o bromo-carbonilo, o derivados de ácido conteniendo un grupo de fórmula $-\text{CON}_3$ o $\text{CON}_2^{\oplus} \text{Hal}^{\ominus}$. Como ejemplos para ácidos de fórmula IV y sus derivados funcionales sean mencionados especialmente:

20.

el ácido glicólico y sus ésteres de alquilo inferior, o bien el correspondiente lactida, éster de alquilo inferior de ácido dialcoxi inferior-acético, tal como el dialcoxiacetato de etilo, por ejemplo, etoxi- o dietoxi- acetato de etilo, halogenoacetanhídridos, tales como anhídrido cloroacético o cloruro cloroacetílico y ácido tartárico, o bien anhídrido de

25.

30.

ácido 2,3-diacetoxi-succínico, además cloruro cinamóilico, cloruro acetílico y glicina.

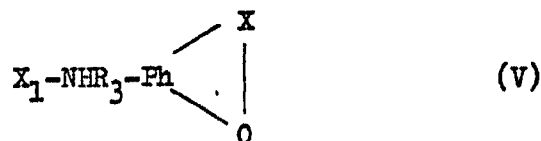
- La reacción de los compuestos de fórmula III con ácidos de fórmula IV y sus derivados se puede efectuar en forma usual, por ejemplo, en presencia de un aceptor de agua, tal como de un anhídrido de ácido, por ejemplo, pentóxido de fósforo, o de dicitclohexilcarbodiimida, o de un agente de condensación, por ejemplo, ácido o básico, tal como de un ácido mineral, por ejemplo, de ácido clorhídrico o de un hidróxido o carbonato de metal alcalino, por ejemplo, de hidróxido sódico o potásico, o de una base orgánica de nitrógeno, por ejemplo, de trietilamina o piridina. En la reacción con un anhídrido de ácido, tal como cloruro de ácido, se emplea preferentemente una base de nitrógeno orgánica como agente de condensación. La reacción con ácidos carboxílicos se efectúa preferentemente en presencia de un aceptor de agua. En caso necesario se trabaja en cada caso en un disolvente inerte, a temperatura normal o bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en la zona de temperaturas de unos 0°C hasta unos 100°C, en un recipiente cerrado y/o bajo un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno.

En forma análoga se pueden obtener los compuestos de fórmula II, donde R' significa un grupo R-CH=N- por condensación con el ácido glioxílico en caso dado esterificado o amidado.

- Los compuestos de fórmula II, donde R' significa un grupo $-NHR_3-X_2$ y X_2 significa glioxiloilo, se pueden obtener además calentando un compuesto de halógeno correspondiente, tal como un compuesto bromoacetílico con hexametilentetramina, preferentemente en un alcohol acuoso, u oxidando con tetrafluorborato de plata en sulfóxido dimetílico. En forma análoga se pue-

5. de oxidar también un compuesto cloroacetílico con dicromato potásico en triamida de ácido hexametilfosfórico en presencia de dicitclohexil-18-crown-éter. Los compuestos de fórmula II, donde R' significa un grupo X_2-NHR_3- y X_2 significa un grupo iminoacetilo, por ejemplo, benciliminoacetilo, en caso dado sustituido, se pueden obtener partiendo de los correspondientes compuestos de glicilo haciendo reaccionar éstos con el compuesto de carbonilo correspondiente, por ejemplo, con benzaldehído, y transponiendo el producto intermedio obtenido, por ejemplo, un compuesto bencilidenglicílico, preferentemente bajo las condiciones de reacción.

10. Los compuestos de partida de fórmula II, donde R' significa un grupo de fórmula X_2-NHR_3- y X_2 significa un grupo glicoloilo en caso dado eterado o esterificado con un ácido carboxílico, se pueden obtener, además, transformando en un compuesto de fórmula V:



20. donde X_1 es un grupo glicoloilo esterificado con ácido mineral, por ejemplo, con un hidrácido halogenado, tal como cloroacetilo o bromoacetilo, X_1' se puede transformar hidrolíticamente, por ejemplo, en presencia de un agente de hidrólisis básico, como lejía sódica, en el grupo glicoloilo o, por reacción con una sal, tal como sal de metal alcalino, por ejemplo, sal sódica, de un alcohol correspondiente, o bien de un ácido carboxílico correspondiente, en grupos glicoloilo eterados o bien esterificados con un ácido carboxílico.

25. En el procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que con-

30.

ducen a los compuestos descritos al principio como especialmente valiosos.

5. La presente invención se refiere asimismo a los preparados farmacéuticos que contienen uno de los compuestos de la presente invención de fórmula I o una sal farmacéuticamente utilizable de los mismos.

10. En los preparados farmacéuticos de la presente invención se trata de aquellos que están destinados para la aplicación topical o local, así como administración enteral, tal como oral o rectal, así como administración parenteral a seres de sangre caliente o para su inhalación y que contienen la sustancia activa farmacológica sola o junto con un excipiente farmacéuticamente utilizable. La dosificación de la sustancia activa depende de la especie de los seres de sangre caliente, de la edad y del estado individual, así como de la forma de aplicación.

15. Los nuevos preparados farmacéuticos contienen, por ejemplo, desde un 10 % hasta un 95 %, preferentemente desde un 20 % hasta aproximadamente un 90 % de la sustancia activa.

20. Los preparados farmacéuticos de la presente invención son, por ejemplo, aquellos en forma de aerosol o pulverización ó en unidades de dosificación, tales como grageas, tabletas, cápsulas o supositorios, además ampollas.

25. Los preparados farmacéuticos de la presente invención se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezclado, granulación, grageado, disolución o liofilización convencionales. Así se pueden obtener los preparados farmacéuticos para la administración oral combinando la sustancia activa con excipientes sólidos granulando en caso dado una mezcla obtenida y elaborando la mezcla

30.

o bién el granulado, si es deseable o necesario después de agregar agentes auxiliares adecuados, a tabletas o núcleos de grageas.

5. Excipientes adecuados son especialmente los materiales de carga tales como azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manita o sorbita, preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio, además, aglutinantes tales como engrudo de fécula, por ejemplo, engrudos de fécula de maíz, de trigo, de arroz o de patata, gelatina, traganta, celulosa metilica y/o polivinilpirrolidona, y/o si se desea, agentes de disgregación, tales como las féculas arriba mencionadas, además fécula carboximética, polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico.
10. Agentes auxiliares son, en primer lugar, los agentes reguladores de la fluidez y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o las sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol. Los núcleos de grageas se dotan de revestimientos adecuados, en caso dado, resistentes a los jugos gástricos, empleándose, entre otros, soluciones de azúcar concentradas que, en caso dado, contienen goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes
15. o, para la preparación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celulosa acetilica o ftalato de celulosa hidroxipropilmetilica. A las tabletas o a los revestimientos de grageas se le pueden agregar colorantes o pigmentos, por ejemplo, para identificar o caracterizar las distintas dosis
- 20.
- 25.
- 30.

de sustancia activa.

5. Otros preparados farmacéuticos de aplicación oral son las cápsulas duras de gelatina así como las cápsulas blandas, cerradas de gelatina y un plastificante, tal como glicerina o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener la sustancia activa en forma de un granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como lactosa, aglutinantes tales como féculas y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, en caso dado, estabilizadores. En las cápsulas blandas está la sustancia activa preferentemente disuelta o suspendida en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, pudiendo asimismo haberse agregado estabilizadores.

10. Como preparados farmacéuticos de aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo, los supositorios que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica para supositorios. Como masa básica para supositorios, son adecuados, por ejemplo, los triglicéricos naturales o sintéticos, los hidrocarburos parafinados, polietilenglicoles o alcanoles superiores. Además, también se pueden emplear cápsulas rectales de gelatina que contienen una combinación de la sustancia activa con una masa básica; como sustancias para la masa básica entran en consideración, por ejemplo, los triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.

15. Para la administración parenteral son adecuadas, en primer lugar, las soluciones acuosas de una sustancia activa en forma hidrosoluble, por ejemplo, de una sal hidrosoluble, además, la suspensión de la sustancia activa, tales como las correspondientes suspensiones inyectables oleinosas,
- 20.
- 25.
- 30.

5. empleándose disolventes lipófilos o vehículos adecuados, tales como aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo o ésteres de ácido graso sintéticos, por ejemplo, oleato etílico o triglicéridos o suspensiones de inyección acuosas que contienen sustancias elevadoras de la viscosidad, por ejemplo, celulosa carboximetilica sódica, sorbita y/o dextrano, en caso dado, también estabilizadores.

10. Los preparados para inhalación para el tratamiento de las vías respiratorias por administración nasal o bucal son, por ejemplo, los aerosoles o sprays que contienen la sustancia activa repartida en forma de un polvo o en forma de gotas de una solución o suspensión. Los preparados con propiedades distribuidoras en forma de polvo contienen además de la sustancia activa generalmente un gas propulsor líquido con un punto de ebullición inferior a la temperatura ambiente, así, si se desea, excipientes tales como agentes tensioactivos líquidos ó sólidos, no iónicos o aniónicos y/o diluyentes sólidos.

15. Los preparados en los cuales la sustancia activa farmacológica se encuentra en solución contienen además de ésta un agente propulsor adecuado, además, si es necesario, un disolvente adicional y/o un estabilizador. En lugar del gas propulsor se puede emplear también aire a presión pudiéndose producir éste según necesidades mediante un dispositivo compresor y destensor adecuado.

20.

25. Los preparados farmacéuticos para administración topical y local son, por ejemplo, para el tratamiento de la piel lociones y cremas que contienen una emulsión líquida o semi-sólida de aceite-en-agua o agua-en-aceite y ungüentos (conteniendo éstos preferentemente un agente de conservación),

30. para el tratamiento de los ojos, gotas, que contienen el com-

5. puesto activo en solución acuosa u oleaginosa y las cremas para los ojos que preferentemente se preparan en forma estéril, para el tratamiento de la nariz, polvos, aerosoles y sprays (similar a lo arriba descrito para el tratamiento de las vías respiratorias), así como polvos bastos, que se administran por rápida inhalación a través de los agujeros nasales y gotas nasales que contienen el compuesto activo en solución acuosa u oleaginosa o para el tratamiento bucal de la boca bombones diluibles en la boca que contienen la sustancia activa en una masa formada por lo general de azúcar y goma arábiga o tragacanta, a la que se le pueden haber agregado sazonantes así como pastillas que contienen la sustancia activa en una masa inerte, por ejemplo, de gelatina y glicerina y azúcar y goma arábiga.
- 10.
15. La invención se refiere asimismo al empleo de los nuevos compuestos de fórmula (I) y sus sales como compuestos farmacológicamente activos, especialmente como antialérgicos, preferentemente en forma de preparados farmacéuticos. La dosis diaria que se administra a un ser de sangre caliente de unos 70 kg asciende desde unos 200 mg hasta unos 1200 mg.
20. Los ejemplos siguientes ilustran la invención arriba descrita, sin embargo no la limitan en forma alguna en su alcance. Las temperaturas se indican en grados centígrados.
- Ejemplo 1
25. 1 g de 7-hidróxiacetamido-4-metil-cumarina se disuelven en 60 cc de acetona y con 1 g de permanganato potásico en 50 cc de agua se agita a temperatura ambiente durante 40 horas. La 7-oxaloamino-4-metil-cumarina se extrae con lejía sódica 2-n y se precipita por acidificación. Funde a 236 - 238° bajo descomposición.
- 30.

El producto de partida se puede obtener como siguen:

5. 8,7 g de 7-amino-4-metil-cumarina se agitan en un matraz redondo junto con 7,6 g de ácido glicólico a una temperatura del baño de aceite de 150 - 160°. Después de unos 30 minutos se vuelve la masa de reacción cristalina. Esta se diluye con agua, se separa por succión y se recristaliza en 200 cc de dimetilformamida y 100 cc de etanol. Se obtiene la 7-hidroxiacetamido-4-metil-cumarina del p.f. 253 - 254°.

Ejemplo 2

10. 3 g de 7-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina se suspenden en 50 cc de lejía sódica 1-n y se agita durante 2 1/2 horas a 30 - 35°. Se obtiene una solución clara que se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El precipitado formado se separa por succión y se recristaliza en acetona. Se obtienen así 2,6 g de 4-metil-7-oxaloamino-cumarina del p.f. 236 - 38° (descomposición). La sal sódica funde por encima de 300°.

Ejemplo 3

20. En forma análoga a como descrito en los ejemplos 1 y 2 se pueden obtener además:
- 8-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina,
7-metoxioxalilamino-3-fenil-cumarina, p.f. 250 - 252°.
7-metoxioxalilamino-3-(3-piridil)-cumarina,
4-hidroxi-7-metoxioxalilamino-cumarina,
25. 6-metoxi-7-metoxioxalilamino-cumarina,
6-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 239 -241°
6-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina,
3-acetil-7-metoxioxalilamino-cumarina,
3,4-dimetil-7-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 258-260°
30. 6-cloro-8-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina,

- 4,6-dimetil-8-metoxioxalilamino-cumarina,
4,5-dimetil-8-metoxioxalilamino-cumarina,
6-metoxi-5-metoxioxalilamino-cumarina, y
4-metil-7-(4-metilcumaril-7)-aminooxalilamino-cumarina.
5. 7-oxaloamino-4,6-dimetil-cumarina, p.f. 250-251^o (descomp.),
7-metoxioxalilamino-3,4-tetrametilen-cumarina, p.f. 231-232^o,
7-oxaloamino-3,4-tetrametilen-cumarina, p.f. 235^o (descomp.),
6-metoxioxalilamino-3-(2-piridil)-cumarina, p.f. 240-242^o (descomp.)
7-metoxioxalilamino-3-acetil-4-hidroxi-cumarina, p.f. 205-206^o,
10. 6-oxaloamino-3-(2-piridil)-cumarina, p.f. 240^o (dihidrato; descomp.)
8-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 222-233^o,
8-oxaloamino-4-metil-7-metoxi-cumarina, p.f. 221-222^o,
6-oxaloamino-cumarina,
7-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina, p.f. 248-251^o,
15. 7-metoxioxalilamino-4,6-dimetil-cumarina, p.f. 222-225^o;
6-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 239-241^o,
7-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina, p.f. 218-220^o,
7-oxaloamino-3,4-dimetil-cumarina, p.f. 233^o,
7-metoxioxalilamino-4-metil-N-etil-cumarina, p.f. 136-138^o,
20. 7-oxaloamino-4-metil-N-etil-cumarina, p.f. 142^o,
7-metoxioxalilamino-N,4-dimetil-cumarina, p.f. 164-165^o,
7-oxaloamino-N,4-dimetil-cumarina, p.f. 162-164^o,
8-metoxioxalilamino-4-metil-7-metoxi-cumarina, p.f. 228-229^o,
6-metoxioxalilamino-4-metil-7-hidroxi-cumarina, p.f. 270^o,
25. 6-oxaloamino-4-metil-7-hidroxi-cumarina, p.f. más de 270^o,
6-metoxioxalilamino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano, p.f.
242-244^o,
6-oxaloamino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano, p.f. más de 265^o,
7-metoxioxalilamino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano, p.f.
30. 228-229^o,

7-oxaloamino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano, p.f. 234-240^o,

7-metoxioxalilamino-2-fenil-3-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano,
p.f. 239^o,

7-oxaloamino-2-fenil-3-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano, p.f. 243^o,

5. En forma análoga se obtiene, partiendo de 7-amino-4-metil-cumarina por reacción con ácido metoxiacético, a través de la 7-metoxiacotilamino-4-metil-cumarina del p.f. 168-171, la 7-metoxioxalilamino-4-metilcumarina del p.f. 248-251^o,

6-metoxioxalilamino-4-oxo-4H-1-benzopirano,

10. 6-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopirano,

6-metoxioxalilamino-2-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano,

6-oxaloamino-2-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano,

8-oxaloamino-3-(2-piridil)-cumarina,

6-metoxi-5-oxaloamino-cumarina,

15. 5-metoxioxalilamino-cumarina,

5-oxaloaminocumarin-cumarina,

6-metoxi-5-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina,

6-metoxi-4-metil-5-oxaloamino-cumarina,

6-hidroxi-4-metil-5-oxaloamino-cumarina,

20. 7-metoxioxalilamino-cumarina,

7-oxaloaminocumarina,

4-metil-6-oxaloamino-cumarina,

4-hidroxi-6-metoxioxalilamino-cumarina,

4-hidroxi-6-oxaloamino-cumarina.

25. Ejemplo 4

Tabletas, conteniendo 0,1 g de 7-oxaloamino-4-metil-cumarina, se preparan de la manera siguiente:

Composición (para 1000 tabletas):

- | | |
|-------------------------------|-------|
| 7-oxaloamino-4-metil-cumarina | 100 g |
| 30. Lactosa | 50 g |

5.	Fécula de trigo	73 g
	Acido silícico coloidal	13 g
	Estearato de magnesio	2 g
	Talco	12 g
	Agua	q.s.

La 7-oxaloamino-4-metil-cumarina se mezcla con una parte de la fécula de trigo, con la lactosa y el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con 5 veces su cantidad en el baño María y la mezcla pulverulenta de arriba se amasa con éste engrudo hasta que se halla formado una masa débilmente plástica. La masa plástica se impulsa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco se vuelve a pasar a través de un tamiz. Después se mezcla con la restante fécula de trigo, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas de 0,25 g (con muesca de rotura).

En forma análoga se pueden obtener también tabletas conteniendo en cada caso 100 mg de uno de los compuestos de la fórmula general I mencionados en los ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 5

Una solución acuosa aproximadamente al 2 % de una sustancia activa según la presente invención, hidrosoluble, en forma libre o en forma de la sal sódica, adecuada para la inhalación se puede preparar, por ejemplo, con la siguiente composición:

Composición:

25.	Sustancia activa, por ejemplo, 4-metil-7-oxaloamino-cumarina	2000 mg
30.	Estabilizador, por ejemplo, sal disódica del ácido etilendiamintetraacético	10 mg

Agente de conservación, por ejemplo cloruro benzalcónico		10 mg
Agua recién destilada	ad	100 cc

Preparación

5.

La sustancia activa se disuelve bajo adición de la cantidad equimolar de lejía sódica 2-n en agua recién destilada. Después se agrega el estabilizador y el agente de conservación. Una vez disueltos todos los componentes se completa a 100 cc la solución obtenida, se llena en botellitas y éstas se cierran herméticas al gas.

10.

En forma análoga se pueden preparar también soluciones de inhalación al 2 % conteniendo uno de los compuestos del ejemplo 1, 2 ó 4 como sustancia activa.

Ejemplo 6

15.

Una solución acuosa al 2 % de una sustancia activa, según la presente invención, hidrosoluble, en forma libre o en forma de la sal sódica, adecuada para la inhalación se puede preparar, por ejemplo, con la siguiente composición:

Composición

20.	Sustancia activa, por ejemplo, 3,4-dimetil-7-oxaloamino-cumarina sódica	2000 mg
	Estabilizador, por ejemplo, sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético	10 mg
	Agente de conservación, por ejemplo, cloruro benzalcónico	10 mg
	Agua, recién destilada	ad 100 cc

25.

Preparación

La sustancia activa se disuelve en agua recién destilada. Después se agregan el estabilizador y el agente de conservación. Después de disolverse totalmente todos los componentes se completa la solución obtenida a 100 cc, se llena en botellitas y éstas se cierran herméticas al gas.

30.

En forma análoga se pueden preparar también soluciones de inhalación al 2 % conteniendo uno de los demás compuestos de los ejemplos 5 a 19 como sustancia activa.

Ejemplo 7

5. Cápsulas conteniendo aproximadamente 25 mg de una de las sustancias de la presente invención, adecuada para la insuflación, se pueden preparar, por ejemplo, en la siguiente composición:

Composición

10. Sustancia activa, por ejemplo 7-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina 25 g
Lactosa, finisimamente molturada 25 g

Preparación

15. La sustancia activa y la lactosa se mezclan íntimamente. El polvo obtenido es entonces tamizado y se llena en porciones de cada vez 50 mg en 1000 cápsulas de gelatina.

En forma análoga se pueden preparar también cápsulas de insuflación conteniendo cada vez un compuesto que se obtiene según uno de los ejemplos 2 a 4.

Ejemplo 8

20. Cápsulas conteniendo aproximadamente 25 mg de una sustancia activa, según la presente invención, adecuada para la insuflación, se pueden preparar, por ejemplo, con la siguiente composición:

Composición

25. Sustancia activa, por ejemplo, 3,4-dimetil-7 oxaloamino-cumarina 25 g
Lactosa, finisimamente molturada 25 g

Preparación

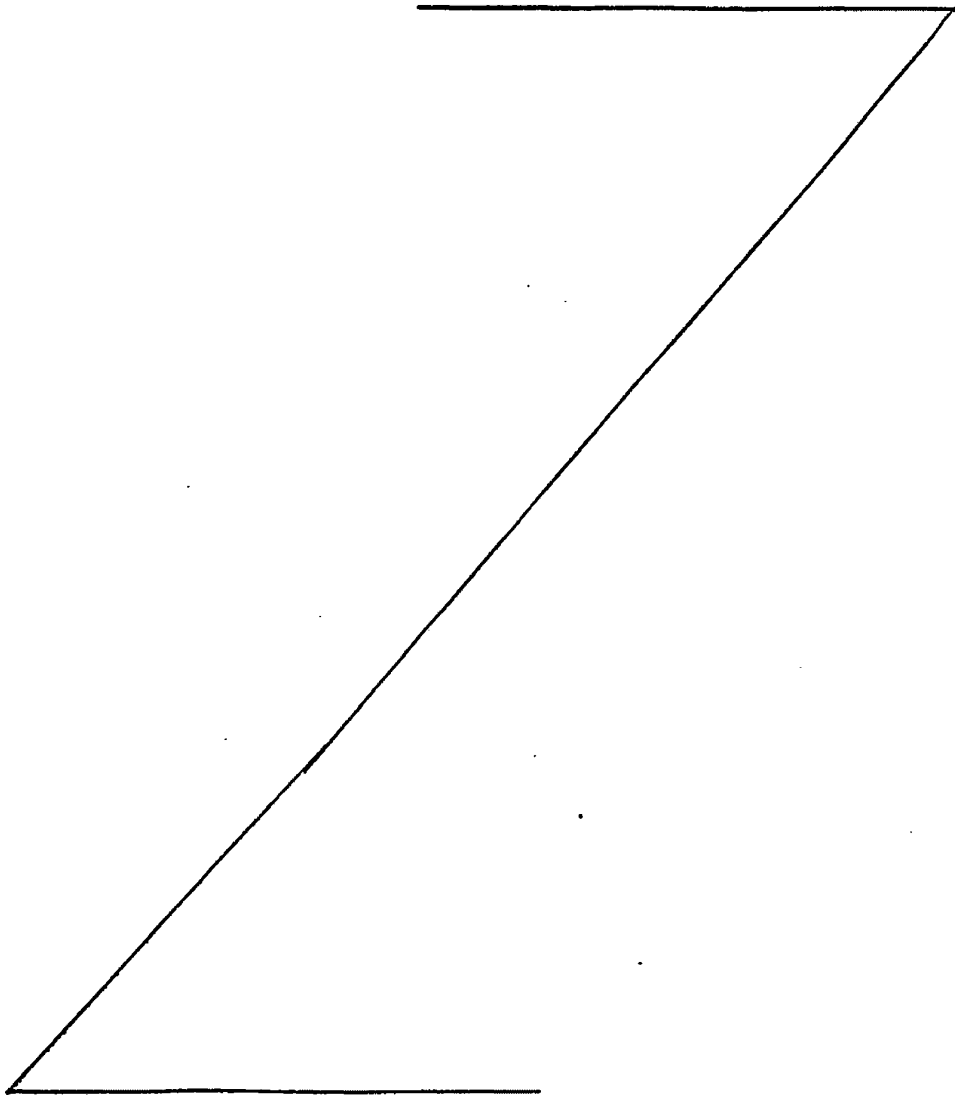
30. La sustancia activa y la lactosa se mezclan íntimamente. El polvo obtenido es entonces tamizado y en porciones

de cada vez 50 mg se llena en 1000 cápsulas de gelatina.

En forma análoga se pueden preparar también cápsulas de insuflación conteniendo en cada caso otro de los compuestos según uno de los ejemplos 5 a 19.

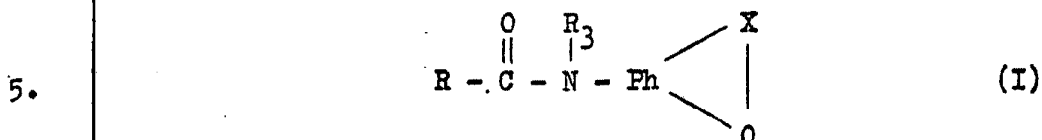
5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

10.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados del benzopirano, de fórmula general:



donde R significa carboxi, en caso dado esterificado o amidado, Ph significa 1,2-fenileno conteniendo el grupo R-CO-NR₃-, en caso dado sustituido, X significa un grupo de fórmula -CO-CR₁=CR₂-,

10. donde R₁ y R₂ independientes entre sí, significan hidrógeno, acilo o un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, en caso dado heteroanálogo, o juntos significan alquileno inferior de 3 a 5 miembros y R₂ puede ser hidroxilo, en caso dado eterificado o esterificado con un ácido carboxílico orgánico y R₃ significa hidrógeno o alquilo inferior, en forma libre o en forma de sal, caracterizado porque en un compuesto de fórmula:
- 15.



20. donde R' significa un resto oxidativamente transformable en el grupo R-CONR₃-, deseado, R' se transforma oxidativamente en el grupo R-CO-NR₃-, en caso necesario para una mezcla de isómeros se separa en los componentes y, en caso deseado un compuesto obtenido se transforma en otro compuesto de fórmula general (I) y/o un compuesto formador de sal obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en el compuesto libre.
- 25.

30. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un grupo glicolilamino, en caso dado esterificado, o un grupo glioxilalamínico R' se oxida a un grupo oxaloamino o un grupo glicolilamino eterado R' a un grupo oxaloa-

mino esterificado, RCO-NH.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque en un compuesto obtenido de fórmula general (I) un grupo carboxi libre o esterificado se transforma en un grupo carboxiamidado.
10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque en un compuesto obtenido de fórmula general (I), un grupo hidroxí esterificado con un ácido carboxílico orgánico R_2 se hidroliza a hidroxí.
15. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas que faltan o un producto de partida se emplea en forma de una sal y/o racemato o bien antípoda o se forma bajo las condiciones de reacción.
20. 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general (I), donde R significa carboxi, carbamilo esterificado con un alcohol de carácter alifático o aromático, o en caso dado sustituido por como mínimo un resto hidrocarburo de carácter alifático, en caso dado sustituido o heteroanálogo, o por un resto de arilo, en caso dado sustituido, Ph significa el grupo 1,2-fenilo conteniendo $R-CO-NR_3-$, en caso dado sustituido, X significa un grupo $-CO-CR_1=CR_2-$, donde R_1 y R_2 significan independientes entre sí, hidrógeno, alcanilo inferior, benzoilo, carboxi, en caso dado esterificado o amidado como indicado anteriormente para R, o un resto hidrocarburo de carácter alifático, en caso dado sustituido, o un resto hidrocarburo aromático, en caso dado heteroanálogo o juntos 1,3-, 1,4- ó 1,5-
25. alquileo inferior y R_2 puede significar hidroxí, también en caso
- 30.

5. dado esterificado por un alcohol inferior o esterificado con un ácido alcano inferior-carboxílico, y R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior, donde como sustituyentes de grupos aromáticos o heteroaromáticos entran en consideración, en cada caso, ante todo alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, hidroxilo y trifluorometilo en forma libre o en forma de sal.

10. 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general (I), donde R significa carboxi, carboxi esterificado con un alcohol en caso dado sustituido por fenilo, en caso dado sustituido o un fenol, en caso dado sustituido, o carbamilo, en caso dado monosustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido o fenilo en caso dado sustituido, o disustituido por alquilo inferior o alquilenio inferior en caso dado heteroanálogo, Ph significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo $R-CO-NR_3-$, en caso dado sustituido, X significa un grupo $-CO-CR_1=CR_2-$ donde R_1 y R_2 , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior, tal como acetilo, carboxi, en caso dado esterificado por un alcohol inferior, tal como metanol, alquilo inferior, en caso dado sustituido por fenilo, a su vez puede estar sustituido o fenilo, en caso dado sustituido, o heteroarilo de 5 a 5 miembros, conteniendo un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre, o juntos tri-, tetra- o pentametileno y R_2 también puede significar hidroxilo, en caso dado esterado con un alcohol inferior, tal como metanol o esterificado con un ácido alcohol inferior-carboxílico, tal como ácido acético, y R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior, donde como sustituyentes entran en consideración fenilo, fenol, 1,2-fenileno, Ph y heteroarilo, alquilo inferior, tal como meti-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

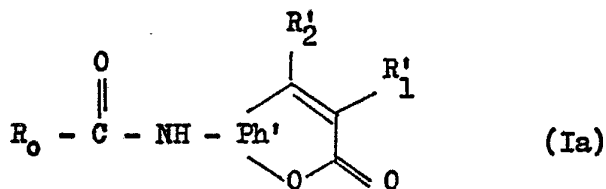
lo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, hidroxí y trifluormetilo, en forma libre o en forma de sal.

8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

- 1 - 5, caracterizado porque se preparan compuestos de la fórmula general I, donde R significa carboxi, carboxi esterificado con un alcohol, en caso dado sustituido por fenilo, en caso dado sustituido o un fenol, en caso dado sustituido, o carbamilo, en caso dado monosustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido o fenilo en caso dado sustituido o disustituido por alquilo inferior o alquilenol inferior en caso dado heteroanálogo, Ph significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo R-CO-NH, en caso dado sustituido, X significa un grupo -CO-CR₁=CR₂- donde R₁ y R₂, independientes entre sí, significan hidrógeno, alcaloilo inferior, tal como acetilo, carboxi, en caso dado esterificado por un alcohol inferior, tal como metanol, alquilo inferior, en caso dado sustituido por fenilo, a su vez puede estar sustituido, o fenilo, en caso dado sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, conteniendo un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre y R₂ también puede significar hidroxí, en caso dado esterificado con un alcohol inferior, tal como metanol o esterificado con un ácido alcohol inferior-carboxílico, tal como ácido acético, y R₃ significa hidrógeno, donde como sustituyentes entran en consideración fenilo, fenol, 1,2-fenileno, Ph y heteroarilo, alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, hidroxí y trifluormetilo, en forma libre o en forma de sal.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

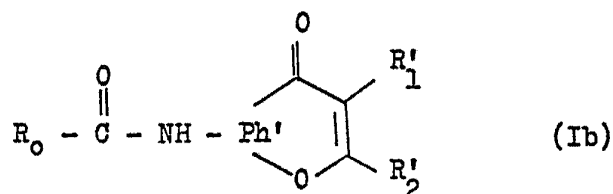
- 1 - 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general Ia



5. donde R_0 significa carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, fenil-alcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido en la parte fenilo como indicado a continuación o carbamilo, en caso dado mono- o disustituido por alquilo inferior o disustituido por tetra- o pentametileno o bien 3-oxa, 3-aza- ó 3-tiapentametileno,
10. Ph' significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo $R_0-CO-NH-$, adicionalmente sustituido en caso dado como indicado a continuación, R_1' significa hidrógeno, alcanilo inferior, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, alquilo inferior o fenilo en caso dado sustituido como indicado a continuación o piridilo y R_2'
15. tiene uno de los significados indicados para R_1' ó representa hidroxilo, alcoxi inferior o alcaniloxi inferior, donde como sustituyente del fenilalcoxi inferior-carbonilo R' sustituido entran en consideración 1,2-fenileno Ph' , adicionalmente sustituido y del fenilo sustituido y piridilo R_1 y/o R_2
20. alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo y trifluormetilo, en forma libre o en forma de sal.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general Ib:

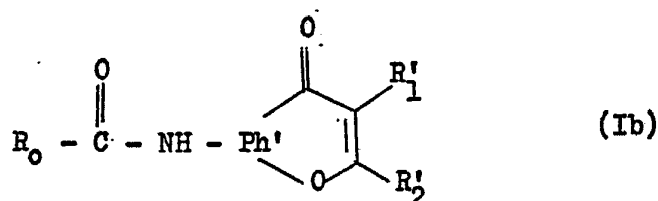
25.



30. donde R_0 significa carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, fenil-alcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido en la parte

y R_2' tiene uno de los significados indicados para R_1' ó representa hidroxí o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, en forma libre o en forma de sal.

5. 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general Ib:



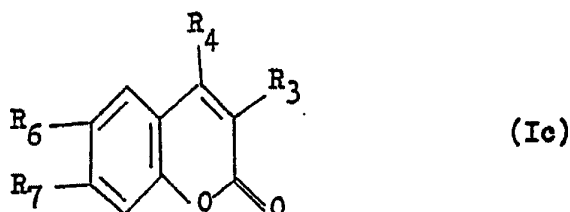
10.

donde R_0 significa carboxi, alcoxi inferior-carbonilo con hasta 5 átomos de carbono ó α - ó β -fenilalcoxi inferior-carbonilo con hasta 11 átomos de carbono, Ph' significa 1,2-fenileno conteniendo el grupo $R_0-CO-NH-$ sustituido en una de las posiciones libres en caso dado por alquilo inferior o alcoxi inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, o halógeno, R_1' significa hidrógeno, alquilo inferior o alcanóilo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, fenilo o pirídilo y R_1' y R_2' independientes entre sí significan hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono o fenilo, en forma libre o en forma de sal.

15.

20.

- 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula Ic:



25.

30.

donde uno de los restos R_6 y R_7 significa un grupo de fórmula

R_0' -CO-NH, donde R_0' significa carboxi, alcoxi inferior-carbonilo con hasta 5 átomos de carbono y el otro significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono y R_3 y R_4 significan hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, en forma libre o en forma de sal.

5.

14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se prepara la 4-metil-7-oxaloamino-cumarina o una sal de la misma.

10.

15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se prepara la 7-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina, la 4,6-dimetil-7-metoxioxalil-amino-cumarina, 8-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina, 7-metoxioxalilamino-3-fenil-cumarina, 7-metoxioxalilamino-3-(3-piridil)-cumarina, 4-hidroxi-7-metoxioxalilamino-cumarina, 6-metoxi-7-metoxioxalilamino-cumarina, 6-metoxioxalilamino-cumarina, 6-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina, 3-acetil-7-metoxioxalilamino-cumarina, 3,4-dimetil-7-metoxioxalilamino-cumarina, 2,3-dimetil-6-metoxioxalilamino-cromona, 7-metoxi-oxalilamino-3-metil-flavona, 6-cloro-8-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina, 4,6-dimetil-8-metoxioxalilamino-cumarina, 4,5-dimetil-8-metoxioxalilamino-cumarina, 3-acetil-4-hidroxi-7-metoxioxalilamino-cumarina, 6-metoxi-5-metoxioxalilamino-cumarina ó la 4-metil-7-(4-metilcumaril-7)-aminoxalilamino-cumarina.

15.

20.

25.

16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se prepara la 3,4-dimetil-7-oxaloamino-cumarina o una sal de la misma.

30.

17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se preparan las 7-metoxi-8-oxaloamino-4-metil-cumarina, 7-hidroxi-6-oxaloamino-4-metil-cumarina, 8-oxaloamino-3-piridil-cumarina, 6-oxaloamino-cumarina, 7-oxa-

5. loamino-cumarina, 8-oxaloaminocumarina, 7-oxaloamino-3,4-tetra-metilen-cumarina, 4-metil-6-oxaloamino-cumarina, 4-hidroxi-6-oxaloamino-cumarina, 6-oxaloamino-3-piridil-cumarina, 6-metoxi-5-oxaloamino-cumarina, 2,3-dimetil-7-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopirano, 3-metil-2-fenil-7-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopirano, 6-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopirano ó 2-metil-6-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopirano o una sal de las mismas.

10. 18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se preparan las 7-etoxioxalilamino-4-metil-cumarina, 7-metoxi-8-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina, 7-hidroxi-6-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina, 7-metoxioxalilamino-3-piridil-cumarina, 6-metoxioxalilamino-cumarina, 7-metoxioxalilamino-cumarina, 8-metoxioxalilaminocumarina, 6-metoxioxalilamino-3-piridil-cumarina, 7-metoxioxalilamino-15. 3,4-tetrametilen-cumarrina, 6-metoxi-oxalilamino-4-metil-cumarina, 4-hidroxi-6-metoxioxalilamino-cumarina, 3-acetil-4-hidroxi-7-metoxioxalilamino-cumarina, 6-metoxi-5-metoxioxalilamino-cumarina, 2,3-dimetil-6-metoxioxalilamino-4-oxo-4H-1-benzopirano, 2,3-dimetil-7-metoxioxalilamino-4-oxo-4H-1-benzopirano, 7-metoxioxalilamino-2-fenil-3-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano, 6-metoxi-oxalilamino-4-oxo-4H-1-benzopirano ó 6-metoxioxalilamino-2-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano. 20.

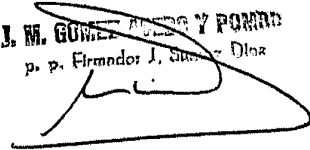
25. 19.- Procedimiento para la obtención de derivados de benzopirano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 46 hojas escritas a máqui
na por una sola cara.

Madrid, 14 JUL. 1978

CIBA-GEIGY, AG

~~I. M. GONZALEZ Y FORNOS~~
p. p. Firmador J. G. y Dña

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name and partially over the typed text below it.