

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

19 ES

11

21

22

NUMERO
471.742
FECHA DE PRESENTACION

10 A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 75688	31 de agosto de 1.976	Suiza.

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

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BENZOPIRANO.
---

71 SOLICITANTE (ES) CIBA-GEIGY, A.G.
---

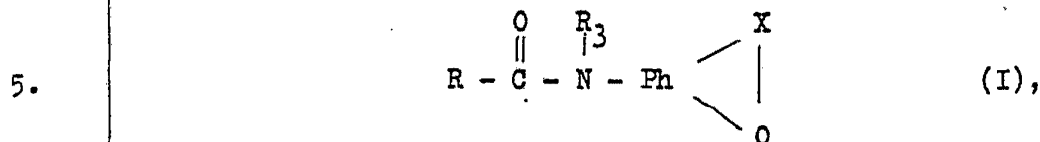
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Klybeckstrasse 141, 4002, Basilea, Suiza.
--

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 o hidroximetilo, Ph significa 1,2-fenileno conteniendo el grupo R-CO-NR<sub>3</sub>-, en caso dado sustituido, X significa un grupo de fórmula -CO-CR<sub>1</sub>=CR<sub>2</sub>-, donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> 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 R<sub>2</sub> puede ser hidroxilo, en caso dado eterificado o esterificado con un ácido carboxílico orgánico y R<sub>3</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior, en forma libre o en forma de sal, los mismos nuevos compuestos, los preparados farmacéuticos contienen éstos y la utilización de los mismos.

15. El grupo 1,2-fenileno Ph, conteniendo R-CO-NR<sub>3</sub>- 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.

20. Acilo es, por ejemplo, acilo derivado de un ácido carboxílico orgánico o del ácido carbónico, en caso dado parcialmente esterificado o amidificado.

25. Acilo derivado de un ácido carboxílico es, por

30.

ejemplo, alcanilo inferior ó benzoilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo ó benzoilo.

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

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

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

20 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 ó un resto hidrocarburo aromático, en caso dado heteroanálogo, en caso dado sustituido.

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

30 En un resto hidrocarburo de carácter alifático en 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 ó cicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, ó 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, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, cicloheptilo y 1-cicloheptenilo.

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 ó de azúfre y es, por ejemplo, fenilo, en caso dado sustituido, tal como uno de los mencionados a continuación, ó un resto de heteroarilo de 5 ó 6 miembros, llevando un átomo de nitrógeno, de oxígeno ó de azúfre, tal como por ejemplo, uno de los mencionados a continuación. Ejemplos son, ante todo, fenilo y piridilo, en caso dado sustituido por metilo, metoxi ó cloro.

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 ó naftilo, en caso dado una ó varias veces sustituido, por ejemplo, una ó dos veces, donde como sustituyentes entran en consideración, ante todo, alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógenos, por ejemplo, los citados a continuación, hidroxil, así como tri-fluormetilo, tal como 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-

dicloro-fenilo.

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 azúfre y es, por ejemplo, piridilo, tienilo ó 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, 10 6-metilpiridilo-2, 6-metoxipiridilo-2 ó 2- ó 3-tienilo.

15 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 ó n-butilo ó, además isopropilo, sec.- ó iso-butilo.

20 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 ó ramificada, así como estar enlazado en cualquier posición, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi ó amiloxi.

25 El alcanoil inferior, así como aquel en alcanoil-oxi inferior contiene por ejemplo, hasta 7, ante todo, hasta 4 átomos de carbono y puede ser de cadena recta ó ramificada, tal como acetilo, propionilo, butirilo ó isobutirilo.

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

30 Las sales de los compuestos de fórmula general (I), donde R, R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> significan carboxi, son sales con bases, en primer lugar sales apropiadas para utilización farmacéutica, tales como las sales de metal alcalino ó metal

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

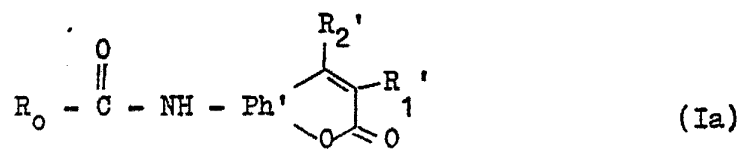
Los nuevos compuestos muestran valiosas propiedades farmacológicas. Especialmente manifiestan efectos anti-alérgicos que, por ejemplo, se demuestran en la rata en dosis de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg/kg en administración oral en el ensayo de anafilaxia cutánea pasiva (reacción PCA), análogamente al método descrito por Goose y Blair, *Immunology*, tomo 16, página 749 (1969), produciéndose la anafilaxia cutánea pasiva de acuerdo con el procedimiento descrito por Ovary, *Progr. Allergy*, tomo 5, página 459 (1958). Producen, además, una inhibición de la liberación de histamina, inmunológicamente inducida, por ejemplo, de células peritoneales de *Nippostrongylus brasiliensis* in vitro (véase Dukor et al., *Intern. Arch. Allergy* (1976) en imprenta). Además son altamente activas en distintos modelos de broncoconstricción como puede verse, 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 la cobbya inducida por anticuerpos IgG. Los compuestos de 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, ú otras afecciones alérgicas, tales como fiebre de heno, conjuntivitis, urticaria y eczemas.

La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula general I, donde R significa carboxi ó hidroximetilo, 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, alcanoilo 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, ó un resto hidrocarburo aromático en caso dado heteroanálogo ó juntos 1,3-, 1,4- ó 1,5-alquileo inferior y  $R_2$  puede significar hidroxilo, también en caso dado esterificado por un alcohol inferior ó esterificado con un ácido alcano inferior-carboxílico, y  $R_3$  significa hidrógeno ó 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.

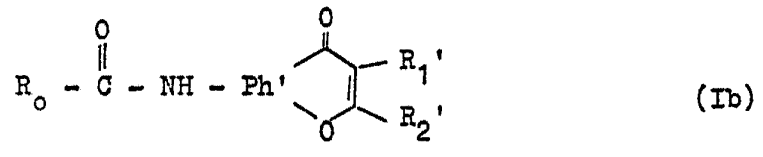
La invención se refiere ante todo a compuestos de fórmula general I, donde R significa carboxi ó hidroximetilo, pH significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo  $R-CO-NR_3-$  en caso dado sustituido, X significa un grupo  $-CO-CR_1=CR_2-$  donde  $R_1$  y  $R_2$ , independientes entre sí significan hidrógeno, alcanoilo 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, ó heteroarilo de 5 a 6 miembros, conteniendo un átomo de nitrógeno, de oxígeno ó de azúfre, o juntos tri-, tetra- ó pentametileno y  $R_2$  también puede significar hidroxilo, en caso dado

eterado con un alcanol inferior, tal como metanol o esterificado con un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como ácido acético y R<sub>3</sub> significa hidrógeno ó 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, hidroxí y trifluormetilo, en forma libre o en forma de sal.

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



por otra parte a compuestos de fórmula general Ib:

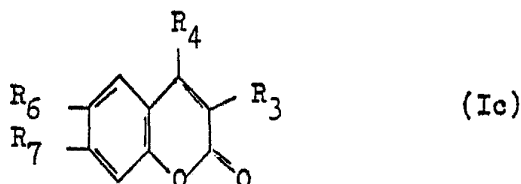


donde en cada caso R<sub>0</sub> significa carboxi o hidroximetilo, Ph' significa 1,2-fenileno conteniendo el grupo R<sub>0</sub>-CO-NH-, además en caso dado sustituido como indicado a continuación, R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub>' juntos significan tri-, tetra- ó pentametileno ó R<sub>1</sub>' significan hidrógeno, alcanilo inferior, tal como acetilo, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxi o eteroxicarbonilo, alquilo inferior, tal como metilo ó fenilo, en caso dado sustituido como indicado a continuación, o piridilo y R<sub>2</sub>' tiene uno de los significados indicados para R<sub>1</sub>' ó significa hidroxí, alcoxi inferior, tal como metoxi, ó alcaniloxi inferior, tal como acetoxi, donde como sustituyentes del fenilalcoxi inferior-carbonilo R<sub>1</sub>' susti

tuido, 1,2-fenileno Ph' adicionalmente sustituido y del fenilo sustituido y piridilo R<sub>1</sub>' y/o R<sub>2</sub>' entran en consideración alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, hidroxí y trifluormetilo, en cada caso en forma libre o en forma de sal.

La invención se refiere en primerísimo lugar, por una parte, a los compuestos de fórmula general Ia, donde R<sub>0</sub> significa carboxi ó hidroximetilo, Ph' significa 1,2-fenileno, que, enlazado, por ejemplo, en la posición 4 ó 5 contiene el grupo R<sub>0</sub>-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, tal como metilo ó metoxi, hidroxí ó halógeno, tal como cloro, R<sub>1</sub>' significa hidrógeno, alquilo inferior ó alcancilo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo o acetilo, fenilo o piridilo y R<sub>2</sub>' tiene uno de los significados indicados para R<sub>1</sub>' o significa hidroxí o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metoxi, por otra parte los compuestos de fórmula general Ib donde R<sub>0</sub> y Ph' tienen los significados anteriormente indicados y R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub>', independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo ó fenilo, en cada caso en forma libre o en forma de sal.

La invención se refiere muy especialmente a compuestos de fórmula Ic



donde uno de los restos R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> significan un grupo de fór-

mula  $R'_O-CO-NH$ , donde  $R'$  significa carboxi ó, en segundo lugar hidroximetilo y el otro representa hidrógeno, y  $R_3$  y  $R_4$ , independientes entre sí, significan hidrógeno ó alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, en forma libre o en forma de sal.

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

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



donde  $R'$  significa un resto transformable hidrolíticamente en el grupo deseado de fórmula  $RCO-NR_3-$ ,  $R'$  se hidroliza mediante tratamiento con agua a presión normal y a unos 0 hasta  $100^\circ C$  al grupo de fórmula  $RCO-NR_3-$ , 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 obtenido se transforma en una sal.

Un resto transformable hidrolíticamente en el grupo de fórmula  $HOOC-C(=O)-NR_3$  son, por ejemplo, los grupos de fórmula  $X_1-NR_3-$ , donde  $X_1$  significa un grupo oxalo funcionalmente modificado.

Tales grupos oxalo funcionalmente modificados son, preferentemente, aquellos que como agrupación  $\alpha$ -carbonilo, funcionalmente modificados muestran tioxometileno, iminometileno ó una agrupación dihidroximetileno esterificada y/o eterada, y/o como grupo carboxi funcionalmente modificado, uno de los grupos carboxi funcionalmente modificado men-

cionados a continuación. Agrupaciones dihidroximetileno esterificadas y/o eteradas, son, por ejemplo, los grupos dihidroximetileno esterificados con un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico y/o eterados con un alcohol inferior, tal como metanol o etanol. Como ejemplos sean mencionados, ante todo, las agrupaciones dihalogenometileno, tales como diclorometileno, las agrupaciones alcoxi inferior-halogenometileno, tal como metoxi- ó etoxiclorometileno ó las agrupaciones dialcoxi inferior-metileno, tales como dimetoxi- ó dietoximetileno. Los grupos carboxi funcionalmente modificados son, por ejemplo, los grupos carboxilo esterificados ó amidados, además, el grupo ciano, los grupos carboxi anhídrizados, tales como halógenocarbonilo, por ejemplo, clorocarbonilo, iminoéster, tal como imido- ó bien amido-haluro, por ejemplo, iminocloro- ó aminodiclorometilo, las agrupaciones iminoéter, tales como las agrupaciones alquilo inferior- ó alquileno inferior-iminoéter, por ejemplo, metoxi- ó etoxi-iminometileno, 4,4- ó 5,5-dimetiloxazolinilo-(2) ó 4,6,6-trimetil-dihidrooxacinilo-(2), los grupos amidino, tales como amidino- ó alquilo inferior-, por ejemplo, metilamidino, las agrupaciones ortoácido esterificadas con un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico y/o eteradas con un alcohol inferior, tal como grupos trialcoxi inferior, trialcoxihalógeno ó trihalogenometilo, ante todo, trimetoxi ó trietoximetilo, etoxidiclorometilo ó triclorometilo o grupos tiocarboxilo, en caso dado esterificados, tales como grupos alquilo inferior-tiocarbonilo, por ejemplo, etiltiocarbonilo.

Carboxi esterificado es, por ejemplo, carboxi esterificado con un alcohol, en caso dado sustituido, de ca-

rácter alifático ó aromático.

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: alcoxicarbonilo inferior, por ejemplo metoxi-, etoxi-, propoxi-, isopropoxi- y butoxi-carbonilo, fenilalcoxi inferior, en caso dado sustituido en la parte fenilo, ante todo  $\alpha$ - y  $\beta$ -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  $\alpha$ - así como  $\beta$ -fenetoxicarbonilo y cicloalcoxicarbonilo de 5 a 8 miembros, por ejemplo, ciclopentiloxi-, ciclohexiloxi- y cicloheptiloxi-carbonilo.

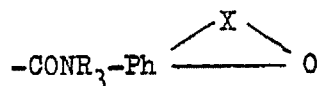
Un alcohol de carácter aromático es un alcohol cuyo átomo de carbono enlazado con el grupo hidroxilo es miembro de un sistema aromático carbocíclico ó heterocíclico, por ejemplo, un fenol en caso dado sustituido en la parte fenilo ó una hidroxipiridina sustituida por alquilo inferior, tal como metilo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

El carboxi amidificado presenta como grupo amino, por ejemplo, un grupo amino libre ó uno sustituido como mínimo por un resto hidrocarburo de carácter alifático, en caso dado, heteroanálogo, en caso dado sustituido, ó 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 ó alqueno inferior, que en caso dado puede estar sustituido por fenilo ó naftilo, en caso dado sustituidos, ó, por ejemplo, cicloalquilo de 5 a 8 miembros, tal como ciclohexilo, ó alqueno, en caso dado con alquilo inferior, por ejemplo, metilado, en caso dado monoxa-, monoaza- ó monotia- análogo de 4 a 7 miembros, por ejemplo, tetra- ó pentametileno ó 3-oxa-, 3-aza- ó 3-tiapentametileno. Como ejemplos de carbamilo sustituido por lo menos por un resto de éstos sean mencionados: mono- ó 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- ó N-(1- ó 2-fenetil)-carbamilo ó pirrolidino-, piperidino-, morfolino-, tiomorfolino-, piperazino- ó 4-alquilo inferior-, por ejemplo, 4-metilpiperazino-carbonilo.

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 gru-

nos de fórmula:



5 Restos transformables hidrolíticamente en grupos de fórmula  $\text{HOCH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_3$  son, por ejemplo, aquellos de fórmula  $\text{X}'_1-\text{NR}_3-$ , donde  $\text{X}'_1$  significa un grupo glicoloilo esterificado, tal como un grupo glicoloilo esterificado con un ácido carboxílico o con un ácido mineral, por ejemplo, con un hidrácido halogenado, tal como cloroacetilo ó bromoacetilo.

10 Aquí se entienden por grupos glicoloilo esterificados con un ácido carboxílico, por ejemplo, los grupos glicoloilo esterificados con un ácido carboxílico alifático ó aromático, por ejemplo, el correspondiente alcanoiloxi inferior-acetilo ó el benzoiloxiacetilo, en caso dado sustituido. Alcanoiloxi inferior-acetilo es, por ejemplo, acetoxipropioniloxi-, butiriloxi-, isobutiriloxi-, valeroiloxi-, capropiloxi-, ó pivaloiloxiacetilo. Como sustituyentes de grupos benciloxiacetilo sustituidos entran ante todo en consideración el alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi y/o halógeno, tal como cloro.

20 La hidrólisis se puede realizar en forma usual, en caso necesario en presencia de un agente hidrozador básico o preferentemente ácido, tal como de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico ó potásico, ó preferentemente de un ácido protónico, preferentemente de un ácido mineral, por ejemplo, de un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico ó un ácido carboxílico o sulfónico orgánico, por ejemplo, de ácido acético ó ácido p-toluenosulfónico.

Así se puede hidrolizar, por ejemplo, un grupo oxalo  $X_1$  funcionalmente modificado, ante todo un grupo oxaloamino esterificado o amidado, por ejemplo, en presencia de un medio ácido o básico, tal como de un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico, o de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, lejía sódica o potásica, en la hidrólisis de grupos ciano-carbonilo o de grupos tiooxalo al grupo oxalo, preferentemente ácido y/o en presencia de un agente de oxidación, por ejemplo, de peróxido de hidrógeno en el grupo oxalo de fórmula  $\text{HOOC}-\text{C}(=\text{O})-$ . Los grupos glicoloilo  $X'_1$  esterificados se pueden hidrolizar preferentemente en presencia de un medio de hidrólisis básico, tal como lejía sódica, a grupos glicoloilo de fórmula  $\text{HOCH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ . Aquí se trabaja, en caso necesario, en un disolvente polar, tal como en un alcohol inferior, cetona ó éter, por ejemplo, en etanol, acetona o dioxano y/o bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, a unos  $0^\circ\text{C}$  hasta unos  $100^\circ\text{C}$ .

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.

Así, por ejemplo, en un compuesto obtenible según la presente invención se puede transformar entre sí los grupos hidroxilo  $R_2$ , en caso dado esterificados o eterados.

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 éterificación, por ejemplo, con un agente de alquilación, eterar a un grupo

hidroxi  $R_1$  y/o  $R_2$  eterado, por ejemplo, a un grupo alcoxi inferior.

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 ó bromhídrico, un éster capaz de reacción, es decir, un éster con estructuras atraedoras de electrones, por ejemplo, un éster fenílico, (p-nitro) fenílico ó cianmetílico del ácido alcano inferior-carboxílico, o una amida reactiva, por ejemplo, un N-alcanoilo inferior-imidazol ó -3,5-dimetil-pirazol.

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 ó bromhídrico, ó ácido sulfúrico ó ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, con ácido p-tolueno-, p-bromobenceno-, benceno-, metano-, etano- ó eteno-sulfónico, ó ácido fluorsulfónico, 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 ó dietílico ó 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.

Las reacciones con ácidos preferentemente funcionalmente modificados, ó 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, ó al emplear alcoholes esterificados reactivos, por ejemplo, en presencia de un agente de condensación básico, tal como de una base inorgánica, por ejemplo, de hidróxido ó carbonato sódico, potásico ó cálcico ó de una base de nitrógeno terciaria o cuaternaria, por ejemplo, de piridina,  $\alpha$ -picolina, quinolina, trietilamina, ó hidróxido de tetraetil- ó 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 ó cloruro de ácido alcano inferior, ó del haluro ó 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 ó piridina, en caso necesario a temperatura más elevada. Se recomienda especialmente la metilación con yoduro 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° ó mediante un cloruro de alcanilo inferior en piridina/trietilamina a temperaturas entre -20 y + 100°C.

A la inversa también se puede transformar hidroxilado  $R_2$  eterado, ó ante todo esterificado en la forma usual, por ejemplo, en presencia de un medio ácido, de un hidrácido halogenado, por ejemplo, de ácido yodhídrico, en un disolvente inerte, por ejemplo, en etanol ó ácido acético, en hidroxilado.

Además, en un compuesto obtenible según la presente invención el acilo  $R_2$  y/o ante todo  $R_1$  se puede sustituir por hidrógeno. Así se puede descarboxilar un grupo carboxi

5  $R_2$  y/o ante todo  $R_1$  en la forma usual, por ejemplo, térmicamente ó dissociar el grupo acilo  $R_1$  de un ácido carboxílico en la forma usual, tal como por actuación de medios básicos, tal como de alcalis, por ejemplo, de lejía sódica diluida ó, ante todo, solución de sosa, preferentemente en solución de sosa al 5%.

10 Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y los modos de trabajo, en forma de unos de los isómeros posibles ó como mezcla de los mismos, por ejemplo, como isómeros con respecto a la orientación de X, además, según el número de los átomos de carbono asimétricos, como isómeros ópticos puros, tales como antípodas ó como mezcla de isómeros, tales como racematos, mezclas de diastereoisómeros ó mezclas de racematos.

15 Las mezclas de isómeros obtenidas respecto a la orientación de X, las mezclas de diastereoisómeros y las mezclas de racematos se pueden separar a base de la diferencia físico-químicas de los componentes, en forma conocida, en los isómeros puros, diastereómeros ó racematos, por ejemplo, por 20 cromatografía y/o cristalización fraccionada.

25 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 ó 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 esta 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. Ven- 30 tajosamente se aísla el más eficaz de los antípodas.

Los compuestos de fórmula I libres obtenidos, por ejemplo, aquellos donde R, R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> significa carboxi, se puede transformar en forma conocida en sales, entre otras, por tratamiento con una base ó con una sal adecuada de un ácido carboxílico, generalmente en presencia de un disolvente ó diluyente.

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.

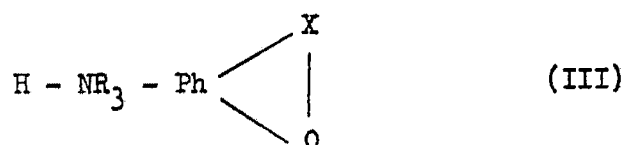
Los compuestos, inclusive sus sales, se pueden obtener también en forma de sus hidratos o incluir el disolvente empleado para la cristalización.

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 ó bien los compuestos libres.

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, ó un producto de partida se emplea en forma de una sal y/o racemato ó bien antípoda, o se forma especialmente bajo las condiciones de reacción.

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

Los compuestos de partida de fórmula II se pueden obtener preferentemente, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



o una sal de adición de ácido del mismo, con un ácido correspondiente, por ejemplo, de fórmula  $\text{X}_1\text{-OH}$  (IV) ó bien  $\text{X}'_1\text{-OH}$  (V) o un derivado funcional del mismo.

5                    Los derivados funcionales de los ácidos de fórmula IV ó bien V son, ante todo, un grupo carboxi esterificado, amidado o anhídrido, tal como alcoxi inferior-carbonilo, carbamilo en caso dado sustituido, por ejemplo, carbamilo ó imidazolil-1-carbonilo, ó halógenocarbonilo, por ejemplo, 10                    cloro- ó bromo-carbonilo, ó derivados de ácido conteniendo un grupo de fórmula  $-\text{CON}_3$  ó  $\text{CON}_2^\ominus \text{Hal}^\ominus$ . Como ejemplos para ácidos de fórmula IV ó bien V y sus derivados funcionales sean mencionados especialmente: como derivados funcionales de ácidos de fórmula IV los diésteres de ácido oxálico simétrico, tales como los ésteres de dialquilo inferior, y las 15                    diamidas de fórmula R-R, así como los ácidos halogenooxálicos en caso dado esterificados o amidados, de fórmula R-CO-Hal, donde Hal significa cloro ó bromo, los oxalihaluros, tales como cloruro oxalílico ó bromuro oxalílico, los ésteres de 20                    alquilo inferior de ácido trialcoxi inferior- y dihalógenoalcoxi inferior-acético, tales como oxalato de tetraetilo ó diclorooxalato de dietilo, ésteres de iminodialquilo de ácido oxálico, tales como oxalato de mono- ó diiminodietilo, amidinas de ácido oxálico, tales como N-alquilo inferior-oxa 25                    lamidina, ésteres de ditioalquilo inferior de ácido oxálico, tales como oxalato de dimetilo, cloruro cianoformílico ó cianógeno y como ácidos de fórmula V y sus derivados funcionales, los halógenoacetanhidridos, tales como anhídrido clo-

roacético o cloruro cloroacetílico.

5 La reacción de los compuestos de fórmula III con  
ácidos de fórmula IV ó bien V y sus derivados se puede efec-  
tuar en forma usual, por ejemplo, en presencia de un aceptor  
de agua, tal como de un anhídrido de ácido, por ejemplo, pen-  
tóxido de fósforo, o de dicitclohexilcarbodiimida, o de un  
agente de condensación, por ejemplo, ácido ó básico, tal como  
de un ácido mineral, por ejemplo, de ácido clorhídrico, ó de  
un hidróxido o carbonato de metal alcalino, por ejemplo,  
10 de hidróxido sódico o potásico, o de una base orgánica de ni-  
trógeno, por ejemplo, de trietilamina o piridina. En la reac-  
ción 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 carboxí-  
15 licos 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  
20 un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno.

En el procedimiento de la presente invención se  
emplean preferentemente aquellos productos de partida que con-  
ducen a los compuestos descritos al principio como especial-  
mente valiosos.

25 La presente invención se refiere asimismo a los  
preparados farmacéuticos que contienen uno de los compuestos  
de la presente invención de fórmula I ó una sal farmacéuti-  
camente utilizable de los mismos.

30 En los preparados farmacéuticos de la presente  
invención se trata de aquellos que están destinados para la

5 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.

10 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. 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, 15 tabletas, cápsulas, o supositorios, además ampollas.

Los preparados farmacéuticos de la presente invención se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezclado, granulación, grageado, disolución ó liofilización convencionales. Así se pueden 20 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 o bien el granulado, si es deseable o necesario después de agregar agentes auxiliares adecuados, a tabletas ó 25 núcleos de grageas.

Excipientes adecuados son especialmente los materiales de carga tales como azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manita ó sorbita, preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico ó hidrógeno- 30 fosfato de calcio, además, aglutinantes tales como engrudo de

fécula, por ejemplo, engrudos de fécula de maiz, de trigo, de arroz ó de patato, gelatina, traganta, celulosa metilica y/o polivinilpirrolidona, y/o sí se desea, agentes de disgregación, tales como las féculas arriba mencionadas, además

5 fécula carboximetilica, polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, agar, ácido algínico ó una sal del mismo, tal como alginato sódico. Agentes auxiliares son, en primer lugar, los agentes reguladores de la fluidez y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico ó las sales

10 del mismo, tales como estearato de magnesio ó de cálcio 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

15 polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas en disolventes orgánicos adecuados ó mezclas de disolventes ó, para la preparación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celulosa acetilica ó ftalato de celulosa hidroxipropilmetilica. A las ta-

20 bletas ó a los revestimientos de grageas se le pueden agregar colorantes ó pigmentos, por ejemplo, para identificar ó caracterizar las distintas dosis de sustancia activa.

Otros preparados farmacéuticos de aplicación oral

25 son las cápsulas duras de gelatina así como las cápsulas blandas, cerradas de gelatina y un plastificante, tal como glicerina ó 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

30

ó estearato de magnesio y, en caso dado, estabilizadores. En las cápsulas blandas está la sustancia activa preferentemente disuelta ó suspendida en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina ó polietilenglicoles líquidos, pudiendo asimismo haberse agregado estabilizadores.

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 triglicéridos naturales ó sintéticos, los hidrocarburos parafinados, polietilenglicoles ó 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 ó hidrocarburos parafinados.

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 empleándose disolventes lipófilos ó vehículos adecuados, tales como aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo ó ésteres de ácido graso sintéticos, por ejemplo, oleato etílico ó triglicéridos ó 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.

Los preparados para inhalación para el tratamiento

de las vías respiratorias por administración nasal ó bucal son, por ejemplo, los aerosoles ó sprays que contienen la sustancia activa repartida en forma de un polvo ó en forma de gotas de una solución ó 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 ó aniónicos y/o diluyentes sólidos. Los preparados en los cuales la sustancia activa farmacológica se encuentran 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.

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 ó semi-sólida de aceite-en-agua ó agua-en-aceite y ungüentos (conteniendo éstos preferentemente un agente de conservación), para el tratamiento de los ojos, gotas, que contienen el compuesto activo en solución acuosa ú 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 ú oleaginosa ó 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 arábica ó 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 arábica. 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.

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.-

3 g de 7-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina se suspenden en 50 cc de lejía sódica 1-n y se agita durante 2½ 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°.

El producto de partida se puede obtener, por ejemplo, como sigue:

35 g de 7-amino-4-metil-cumarina y 24,5 g de trietilamina se presentan en 400 cc de dimetilformamida. A esto se gotea en el transcurso de 15 minutos una solución de

29,5 g de cloruro de oxalato monometilo en 100 cc de dimetilformamida. La temperatura de reacción se mantiene por debajo de 35° bajo enfriamiento exterior. La suspensión amarilla, espesa, se agita durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se vierte sobre 2 litros de agua de hielo. La suspensión se separa por succión y el precipitado se re-cristaliza en acetona. Se obtiene así la 7-metoxioxalil-amino-4-metil-cumarina del p.f. 248-51°.

EJEMPLO 2.-

7,4 g de 2,3-dimetil-6-metoxioxalilamino-4-oxo-4H-1-benzopirano se calientan durante 5 minutos a 70° con 26,9cc de lejía sódica 1-n en 100 cc de agua. Se presenta disolución. Después de agitar durante 90 minutos a temperatura ambiente se separa por succión la sal sódica cristalina precipitada del 2,3-dimetil-6-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopirano del p.f. superior a 265°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

A 100 g de 2-metilacetoacetato de etilo y 100 g de fenol en 300 cc de tolueno, se agregan bajo agitación 150 g de pentóxido de fósforo. Después de calentar brevemente a 40° se presenta una reacción exotérmica y la temperatura interior sube a 40°. Se calienta entonces durante 2 horas a unos 100° de temperatura interior, se enfría algo (unos 80°) y después de agregar otros 100 g de fenol y 100 g de pentóxido de fósforo se vuelve a calentar durante 2 horas a 100°. La mezcla de reacción se diluye con 300 cc de tolueno y aún caliente se vierte sobre 1500 cc de agua de hielo. Se pone alcalino con lejía sódica concentrada y se satura con sal común. Se agita enérgicamente durante 45 minutos, la fase

orgánica se separa, se lava con 400 cc de lejía sódica 2-n y después con 600 cc de solución saturada de sal común, se seca y se evapora hasta sequedad. El aceite residual se destila fraccionadamente en vacío, recogiendo las fracciones que se obtienen a 170°/13mm y se cristalizan en isopropanol/éter de petróleo. El 2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano obtenido, del p.f. 91-3° se nitra en 70 cc de ácido sulfúrico concentrado por debajo de 5° con 6,9 cc de ácido nítrico fumante y el 6-nitro-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano así obtenible se reduce en dimetilformamida, en presencia de níquel-Raney, con hidrógeno. El 6-amino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano así obtenido funde a 202-204°.

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se puede obtener, partiendo de 12 g de 2,3-dimetil-6-amino-4-oxo-4H-1-benzopirano el 2,3-dimetil-6-metoxioxalilamino-4-oxo-4H-1-benzopirano del p.f. 242-244°.

### EJEMPLO 3.-

Partiendo de 14 g de N-etil-7-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina se obtiene, análogo a como descrito en el ejemplo 1, la N-etil-7-oxaloamino-4-metil-cumarina del p.f. 142°.

El producto de partida se obtiene de 50 g de 3-etilamino-fenol por calentamiento al reflujo durante 12 horas con 55,5 g de éster acetoacético y 39,7 g de cloruro de zinc en 190 cc de etanol. Para la elaboración se vierte la mezcla de reacción en 3000 cc de agua, se agita durante 2 horas y la 7-etilamino-4-metil-cumarina se separa por succión. Después de recrystalizar en etanol funde ésta a 154-155°.

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se puede obtener, partiendo de 25,2 g de 7-etilamino-4-metil-

cumarina, la N-etil-7-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina del p.f. 136-138°.

EJEMPLO 4.-

5 En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se obtiene, partiendo de 13,5 g de N-metil-7-metoxioxalilamina-4-metil-cumarina, la N-metil-7-oxaloamino-4-metil-cumarina del p.f. 162-164°.

10 El producto de partida se obtiene de 67,4 g de 3-metilamino-fenol en forma análoga a como descrito en el ejemplo 2 para la 7-etil-amino-4-metil-cumarina. La 7-metilamino-4-metil-cumarina funde a 193-194°.

15 En forma análoga a como descrito en los ejemplos 1 y 2 se obtiene, partiendo de 10,6 g de 7-metilamino-4-metilcumarina, la N-metil-7-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina, del p.f. 164-165°.

EJEMPLO 5.-

20 En forma análoga a como descrito en los ejemplos 1 hasta 3 se pueden obtener, además, la 4,6-dimetil-7-oxaloamino-cumarina del p.f. 250-251° (descomposición) y el monohidrato de la 7-oxaloamino-3,4-tetrametilen-cumarina, p.f. 235° (descomposición).

EJEMPLO 6.-

25 En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se puede obtener, partiendo de 9 g de 7-metoxioxalilamino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano, el 7-oxaloamino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano del p.f. 234-240°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

30 30 g de 2-hidroxi-4-acetilamino-propiofenona se calientan al reflujo durante 6 horas con 14,3 g de acetato

sódico anhidro en 25,5 cc de anhídrido acético, la suspensión caliente se vierte sobre agua, se agita durante 30 minutos y se separa por succión. El 7-acetilamino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano funde a 259-261°. La saponificación al 7-amino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano (p.f. 224-226°) se produce mediante hervor al reflujo durante 90 minutos en ácido clorhídrico concentrado.

En forma análoga a como descrito en los ejemplos 1 y 2 se puede obtener, partiendo de 17,2 g de 7-amino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano el 7-metoxioxalilamino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano del p.f. 228-229°.

#### EJEMPLO 7.-

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se puede obtener, partiendo de 7,5 g de 7-metoxioxalilamino-2-fenil-3-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano, el 7-oxaloamino-2-fenil-3-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano del p.f. 243°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

35 g de 2-hidroxi-4-acetilaminopropiofenona, 23,8g de cloruro benzoílico y 169,1 g de carbonato potásico se calientan al reflujo durante 8 horas en 3800 cc de acetona. La acetona se extrae en vacío y el residuo se mezcla con 1200 cc de agua. Se agita bien, se separa por succión de lo insoluble, se lava consecutivamente con lejía sódica al 5% y agua y se seca en vacío. El material obtenido se calienta entonces, con 420 cc de ácido clorhídrico metanólico saturado, durante 1 hora al reflujo. El metanol se separa por destilación en vacío y el residuo se mezcla con solución concentrada de amoníaco. El producto que se separa se filtra por succión y se digiere con tolueno y el 7-amino-2-fenil-3-

metil-4-oxo-4H-1-benzopirano del p.f. 204-206° se separa por succión.

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 se puede obtener, partiendo de 11 g de 7-amino-2-fenil-3-  
5 metil-4-oxo-4H-1-benzopirano, el 7-metoxioxalilamino-2-fenil-3-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano del p.f. 239°.

EJEMPLO 8.-

1 g de 4-metil-7-tricloroacetamido-cumarina se hierven en 100 cc de etanol y 10 cc de lejía sódica al 25%  
10 durante 5 horas bajo reflujo. El etanol se extrae en vacío, el residuo acuoso se acidifica con ácido clorhídrico 2-n y la 4-metil-7-oxaloaminocumarina del p.f. 236-238° (descomposición), se separa por succión.

El producto de partida se puede obtener en forma  
15 análoga a como descrito en el ejemplo 1 por reacción de 7-amino-4-metilcumarina y cloruro tricloroacetílico.

EJEMPLO 9.-

0,3 g de 4-metil-7-acetoxiacetilaminocumarina se suspenden en 10 cc de lejía sódica 2-n y se agita durante 3  
20 horas a 40°. Se deja enfriar a 20°, se acidifica con ácido clorhídrico 2-n y la 4-metil-7-hidroxiacetilamino-cumarina formada del p.f. 252-254°, se separa por succión.

El producto de partida se puede obtener, por ejemplo, como sigue:

25 0,5 g de 4-metil-7-cloroacetilaminocumarina, obtenible por reacción de 4-metil-7-amino-cumarina con ácido cloroacético se calientan durante la noche con 0,55 g de acetato potásico en 20 cc de etanol bajo reflujo. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se vierte en 200 g de agua de hielo,  
30 se acidifica con ácido clorhídrico 2-n a un pH de 6 y se separa

por succión. La 4-metil-7-acetoxiacetilamino-cumarina en bruto obtenida se recristaliza en una mezcla de dimetilformamida y etanol. Funde, entonces a 264-266°.

EJEMPLO 10.-

5 En forma análoga a como descrito en los ejemplos

1 - 9 se pueden obtener, además:

7-oxaloamino-3,4-dimetil-cumarina, p.f. 233°;

6-oxaloamino-4-metil-7-hidroxi-cumarina, p.f. superior a 270°;

10 7-oxaloamino-4,6-dimetil-cumarina, p.f. 250-251° (descomposición);

6-oxaloamino-3-(2-piridil)-cumarina, p.f. 240° (dihidrato; descomposición);

8-oxaloamino-4-metil-7-metoxi-cumarina, p.f. 221-222°;

6-oxaloamino-cumarina.

15 EJEMPLO 11.-

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

Composición (para 1000 tabletas):

20	7-oxaloamino-4-metil-cumarina	100 g
	Lactosa	50 g
	Fécula de trigo	73 g
	Acido silícico coloidal	13 g
	Estearato de magnesio	2 g
	Talco	12 g
25	Agua	q.s.

30 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 2 hasta 9.

#### EJEMPLO 12.-

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

Sustancia activa, por ejemplo,	2000 mg
4-metil-7-oxaloamino-cumarina	
Estabilizador, por ejemplo, sal	10 mg
disódica del ácido etilendiamintetraacético	
Agente de conservación, por ejemplo,	10 mg
cloruro benzalcónico	
Agua recién destilada	ad 100 cc

#### Preparación

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.

En forma análoga se pueden preparar también soluciones de inhalación al 2% conteniendo uno de los compuestos del ejemplo 2 hasta 9 como sustancia activa.

EJEMPLO 13.-

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

Composición

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

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.

EJEMPLO 14.-

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

Sustancia activa, por ejemplo 7-oxaloamino- 4-metil-cumarina	25 g
Lactosa, finísimamente molturada	25 g

Preparación

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.

5 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 9.

EJEMPLO 15.-

10 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

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

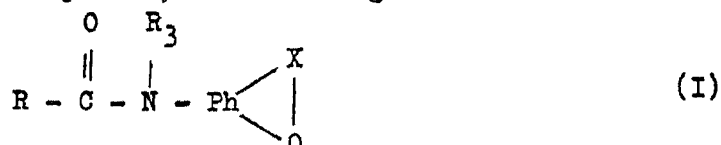
Preparación

20 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.

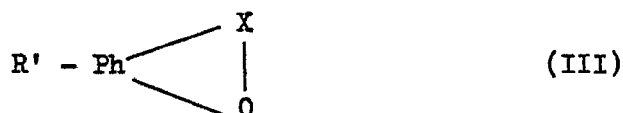
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

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



5 donde R significa carboxi, ó hidroximetilo, Ph significa 1,2-fenileno conteniendo el grupo R-CO-NR<sub>3</sub>-, en caso dado sustituido, X significa un grupo de fórmula -CO-CR<sub>1</sub>=CR<sub>2</sub>-, donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> independientes entre sí, significan hidrógeno, acilo ó un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, en caso  
 10 dado heteroanálogo, ó juntos significan alquileno inferior de 3 a 5 miembros y R<sub>2</sub> puede ser hidroxilo, en caso dado ete-  
 rificado ó esterificado con un ácido carboxílico orgánico y R<sub>3</sub> significa hidrógeno ó alquilo inferior en forma libre ó  
 15 en forma de sal, caracterizado porque en un compuesto de fórmula:



donde R' significa un resto hidrolíticamente transformable en el grupo R-CONR<sub>3</sub> deseado, R' se hidroliza mediante trata-  
 miento con agua a presión normal y a unos 0 hasta 100°C en  
 20 el grupo R-CO-NR<sub>3</sub>-, en caso necesario 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 ó una sal obtenida en el compuesto libre.

25

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

terizado porque en un compuesto de fórmula (I) un grupo oxaloamino R' funcionalmente modificado se hidroliza a un grupo oxaloamino de fórmula  $\text{HOOC-C(=O)-NH}_3$ - ó un grupo glicoloilamino esterificado R' a un grupo glicoloilamino  $\text{HOCH}_2\text{-C(=O)-NR}_3$ .

5                   3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula (II) donde R' significa un grupo oxaloamino esterificado.

10                   4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque en un compuesto obtenido de fórmula general (I) un grupo hidroxilo  $\text{R}_2$  esterificado con un ácido carboxílico se hidroliza a hidroxilo.

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 ó un producto de partida se emplea en forma de una sal y/o racemato ó bien antípoda ó se forma bajo las condiciones de reacción.

20                   6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula general II, donde Ph significa el grupo 1,2-fenilo conteniendo  $\text{R-CO-NR}_3$ -, en caso dado sustituido, X significa un grupo  $\text{-CO-CR}_1\text{=CR}_2$ -, donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  significan independientes entre sí, hidrógeno, alcanilo inferior, benzoilo, carboxi, en caso dado esterificado ó amidado como indicado anteriormente para R, ó un resto hidrocarburo de carácter alifático,

25

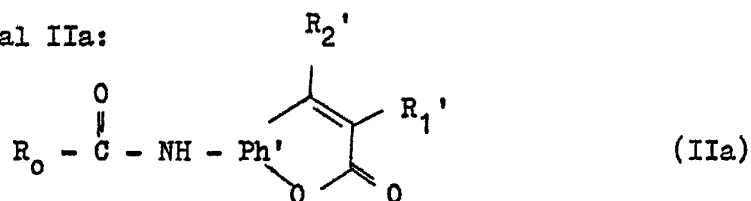
en caso dado heteroanálogo ó juntos 1,3-, 1,4- ó 1,5- alquileo inferior y  $R_2$  puede significar hidroxilo, también en caso dado esterificado por un alcohol inferior ó esterificado con un ácido alcano inferior-carboxílico, y  $R_3$  significa hidrógeno ó alquilo inferior, donde como sustituyentes de grupos aromáticos ó heteroaromáticos, entran en consideración, en cada caso, ante todo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo y trifluormetilo.

7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula general, II donde 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, carboxilo, en caso dado esterificado por un alcohol inferior, en caso dado sustituido por fenilo, a su vez puede estar sustituido ó fenilo, en caso dado sustituido, ó heteroarilo de 5 a 6 miembros, ó juntos tri-, tetra- ó pentametileno y  $R_2$  también puede significar hidroxilo, en caso dado esterado con un alcohol inferior, o esterificado con un ácido alcohol inferior-carboxílico, y  $R_3$  significa hidrógeno ó alquilo inferior, donde como sustituyentes entran en consideración fenilo, fenol, 1,2-fenileno, Ph y heteroarilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo y trifluormetilo.

8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se parte de un compuesto de la fórmula general II, donde Ph significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo  $R-CO-NH-$ , en caso dado sustituido, X sig-

nifica un grupo  $-\text{CO}-\text{CR}_1=\text{CR}_2-$  donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , independientes entre sí, significan hidrógeno, alcanilo inferior, carboxi, en caso dado esterificado por un alcohol inferior, alquilo inferior, en caso dado sustituido por fenilo, a su vez puede estar sustituido, ó fenilo, en caso dado sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, conteniendo un átomo de nitrógeno, de oxígeno ó de azúfre y  $\text{R}_2$  también puede significar hidroxí, en caso dado eterado con un alcohol inferior ó esterificado con un ácido alcohol inferior-carboxílico, y  $\text{R}_3$  significa hidrógeno, donde como sustituyentes entran en consideración fenilo, fenol, 1,2-fenileno, Ph y heteroarilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxí y trifluormetilo.

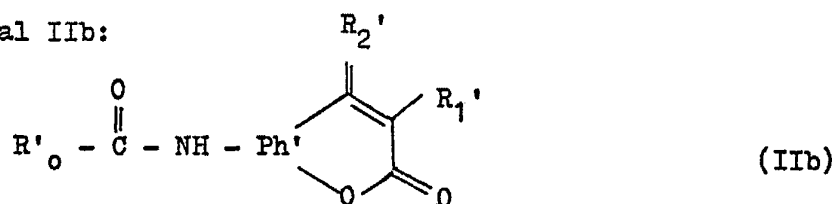
9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque en un compuesto de fórmula general IIa:



donde  $\text{R}_0$  significa un grupo carboxi, funcionalmente modificado,  $\text{Ph}'$  significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo  $\text{R}_0-\text{CO}-\text{NH}-$ , adicionalmente sustituido en caso dado como indicado a continuación,  $\text{R}_1'$  significa hidrógeno, alcanilo inferior, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, alquilo inferior o fenilo en caso dado sustituido como indicado a continuación ó piridilo y  $\text{R}_2'$  tiene uno de los significados indicados para  $\text{R}_1'$  ó representa hidroxí, alcoxi inferior ó alcaniloxi inferior, donde como sustituyente del fenilalcoxi inferior-carbonilo  $\text{R}'$  sustituido entran en consideración 1,2-

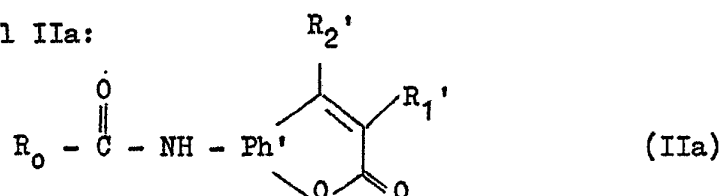
fenileno Ph', adicionalmente sustituido y del fenilo sustituido y piridilo R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> alquilo inferior, alcoxi inferior halógeno, hidroxí y trifluormetilo, R<sub>0</sub> se hidroliza a carboxi.

5 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque en un compuesto de fórmula general IIb:



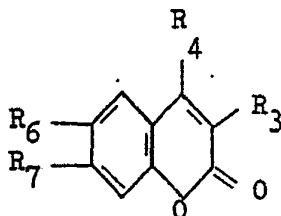
10 donde R'<sub>0</sub> significa hidroximetilo, esterificado, Ph' significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo R<sub>0</sub>-CO-NH-, adicionalmente sustituido en caso dado como indicado a continuación, R'<sub>1</sub> significa hidrógeno, alcanoilo inferior, carboxi  
15 alcoxi inferior-carbonilo, alquilo inferior ó fenilo, en caso dado sustituido como indicado a continuación ó piridilo y R'<sub>2</sub> tiene uno de los significados indicados para R'<sub>1</sub> ó representa hidroxí, alcoxi inferior ó alcanoiloxi inferior, donde como sustituyentes del fenilalcoxi inferior-carbonilo R' sustituido entran en consideración 1,2-fenileno Ph', adicionalmente sustituido y del fenilo sustituido y piridilo R<sub>1</sub>  
20 y/o R<sub>2</sub> alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxí y trifluormetilo, R'<sub>0</sub> se hidroliza a hidroximetilo.

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque en un compuesto de fórmula general IIa:





tos de fórmula:



5 donde uno de los restos  $R_6$  y  $R_7$  significan un grupo de fórmula  $R_0$ -CO-NH, donde  $R_0$  significa un grupo carboxi, funcionalmente modificado y el otro significa hidrógeno ó alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono y  $R_3$  y  $R_4$  significan hidrógeno ó alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono,  $R_0$  se hidroliza a carboxi.

10 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque en un derivado funcional de 4-metil-7-oxaloamino-cumarina, el grupo carboxi funcionalmente modificado se hidroliza a carboxi.

15 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se preparan las 7-oxaloamino-3,4-tetra-metilen-cumarina, 3,4-dimetil-7-oxaloamino-cumarina, 4-metil-6-oxaloamino-cumarina, 4-hidróxi-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 ó una sal de las mismas.

20

16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones

ciones 1-5, caracterizado porque se prepara la 7-oxaloamino-3,4-tetra-metilen-cumarina.

5 17.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se preparan las 7-oxaloamino-3,4-tetra-metilen-cumarina, 4,6-dimetil-7-oxaloamino-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-10 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 ó una sal de las mismas.

15 18.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque en un éster de 7-hidroxi-acetilamino-4-metil-cumarina el grupo hidroximetilo esterificado se hidroliza a hidrometilo.

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

20 Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 7 MAR. 1979

CIBA-GEIGY, A.G.

J. M. GOMEZ ACERO Y POMBO

p. p. Firmado: J. Santos Díaz