

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.

ES

11

21

22

NUMERO

471.743

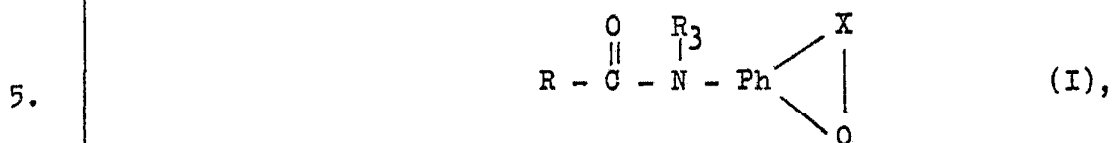
FECHA DE PRESENTACION

A1

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO 75688			52 FECHA 31 de agosto de 1.976			53 PAIS Suiza.		
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K			52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
54 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 ó amidado, o hidroximetilo, en caso dado eterado o esterificado con un ácido carboxílico, 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 juntas significan alquileno inferior de 3 a 5 miembros y R<sub>2</sub> puede ser

15. 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 conteniendo éstos y la utilización de los mismos.

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

25. 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

30. 8 miembros. Como ejemplos de un carboxi esterificado con un al

- cohol de carácter alifático, en caso dado sustituido, sean mencionados: Alcoxycarbonilo inferior, por ejemplo, metoxi-, etoxi-, propoxi-, isopropoxi- y butoxi-carbonilo, fenil-alcoxi inferior-, en caso dado sustituido en la parte fenilo, ante
5. 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 ciclo-
10. alcoxycarbonilo de 5 a 8 miembros, por ejemplo, ciclopentiloxi-, ciclohexiloxi- y cicloheptiloxi-carbonilo.

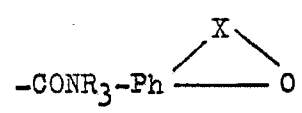
- Un alcohol de carácter aromático es un alcohol cuyo átomo de carbono enlazado con el grupo hidroxilo es miembro de un sistema aromático carbocíclico o heterocíclico, por ejemplo un fenol en caso dado sustituido en la parte fenilo o una hidroxipiridina sustituida por alquilo inferior, tal como metilo
15. 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-, tolioxi-, anisiloxi- y clorofenoxi-carbonilo, así como 2-, 3- y 4-piridiloxycarbonilo.
- 20.

- 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,
25. 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
- 30.

naftilo, en caso dado sustituidos, o, por ejemplo, cicloalquilo de 5 a 8 miembros, tal como ciclohexilo, o alquilenos, en caso dado con alquilo inferior, por ejemplo, metilado, en caso dado monooxa-, monoaza- o monotiaanálogo de 4 a 7 miembros, por ejemplo, tetra- o 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 o pirrolidino- piperidino-, morfolino-, tiomorfolino-, piperazino- o 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 grupos de fórmula:



Grupos hidroximetilo eterados son, por ejemplo, hidroximetilo eterado con un alcohol alifático o aralifático, en caso dado sustituido, tal como el correspondiente alcoxi inferior-metilo o fenil-alcoxi inferior-metilo. Sustituyentes de alcoxi inferior-metilo son, ante todo, hidroxil-, alcoxi

inferior y/o dialquilo inferior-amino, y aquellos de fenil-  
alcoxi inferior-metilo, por ejemplo, alquilo inferior, alco-  
xi inferior y/o cloro. Fenil-alcoxi inferior-metilo es, es-  
pecialmente, benciloximetilo ó 2-feniletoximetilo. El dial-  
quilo inferior-amino-alcoxi inferior-metilo es preferente-  
mente 2-dimetilamino- ó 2-dietilaminoetoximetilo.

Hidroximetilo esterificado con un ácido carboxílico  
es por ejemplo hidroximetilo esterificado con un ácido carbo-  
xílico alifático ó aromático, tal como el correspondiente  
alcanoiloxi inferior-metilo ó benzoiloximetilo, en caso dado  
sustituido. Alcanoiloxi inferior-metilo es, por ejemplo, ace-  
toxi-, propioniloxi-, butiriloxi-, isobutiriloxi-, valeroilo-  
xi-, caproiloxi- ó pivaloiloximetilo. Como sustituyentes de  
benzoiloximetilo sustituido entran en consideración, por ejem-  
plo alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno.

El grupo 1,2-fenileno Ph, conteniendo  $R-CO-NR_3$ -  
puede presentar, además de éste grupo, como mínimo uno, por  
ejemplo, uno ó 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.

Acilo es, por ejemplo, acilo derivado de un ácido  
carboxílico orgánico ó del ácido carbónico, en caso dado par-  
cialmente esterificado ó amidificado.

Acilo derivado de un ácido carboxílico es, por  
ejemplo, alcanoilo inferior ó benzoilo, en caso dado sustitui-  
do, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo ó benzoilo.

Acilo derivado del ácido carboxílico en caso dado

parcialmente esterificado ó amidificado es, por ejemplo, carbo-  
xilo, en caso dado esterificado ó amidificado, tal como carbo-  
xi libre ó esterificado ó amidificado como anteriormente indi-  
cado, por ejemplo, carboxi-, metoxi- ó etoxi-carbonilo ó car-  
bamilo.

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

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

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.

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.

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 infe-

rior, un resto hidrocarburo cicloalifático, tal como adaman-  
tilo ó cicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros, ó ciclo-  
alquenilo, por ejemplo, 1- cicloalquenilo. Como ejemplos de  
tales restos son de citar especialmente: metilo, etilo, iso-  
5 propilo y butilos, bencilo y metil-, metoxi-, y clorobencilos,  
ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, cicloheptilo y 1-  
cicloheptenilo.

Un resto hidrocarburo aromático, en caso dado hete-  
roanálogo, en caso dado sustituido, muestra, por ejemplo, 5 ó  
10 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 conti-  
nuación, ó un resto de heteroarilo de 5 ó 6 miembros, llevando  
un átomo de nitrógeno, de oxígeno ó de azúfre, tal como por  
15 ejemplo, uno de los mencionados a continuación. Ejemplos son,  
ante todo, fenilo y piridilo, en caso dado sustituido por meti-  
lo, 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  
20 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 trifluormetilo, tal como feni-  
25 lo, 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.

El heteroarilo, en caso dado sustituido y aquel en  
alcoholes heteroaromáticos muestra preferentemente 5 ó 6 miem-  
bros de anillo y como heteroátomo (s) hasta dos átomos de ni-  
30 trógeno, oxígeno y/o azúfre y es, por ejemplo, piridilo, tienilo

ó furilo, en caso dado una ó 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.

El alquilo inferior 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 metilo, etilo, propilo ó n-butilo ó, además, isopropilo, sec.- ó iso-butilo.

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.

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 ó ramificada, tal como acetilo, propionilo, butirilo ó isobutirilo.

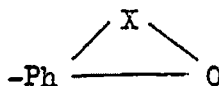
El halógeno es, por ejemplo, halógeno hasta el número atómico 35, tal como fluor, cloro ó bromo. Las sales de los compuestos de fórmula general (I), donde R, R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> significan carboxi, son sales con bases, en primer lugar sales apropiadas para utilización farmacéutica, tales 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, trimetilamina, trietilamina ó di- ó tri-(2-hidroxi-etil)-amina.

Los nuevos compuestos muestran valiosas propie-

- dades 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 oral en el ensayo de anafilaxia cutánea pasiva
5. (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, pag. 459 (1958). Producen, además, una inhibición de la liberación de histamina,
10. 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
15. la gama de dosis a partir de aproximadamente 1 mg/kg i.v. de la broncoconstricción en la cobaya inducida por anticuerpos IgG. Los compuestos de la presente invención son utilizables,
20. 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 eczemas.
25. La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula general I, donde R significa carboxi, hidroximetilo, carbamilo esterificado con un alcohol de carácter alifático o aromático, carboxi o hidroximetilo eterado, hidroximetilo esterificado con un ácido carboxílico, o en caso
30. 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<sub>3</sub>-, en caso dado sustituido, X significa un grupo -CO-CR<sub>1</sub>=CR<sub>2</sub>-, donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> 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-alquileo inferior y R<sub>2</sub> puede significar hidroxilo, también en caso dado esterificado por un alcohol inferior o esterificado con un ácido alcano inferior-carboxílico, y R<sub>3</sub> 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.

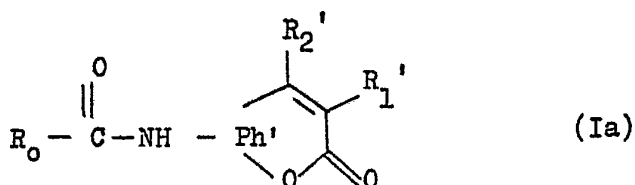
- La invención se refiere ante todo a compuestos de fórmula general I, donde R significa carboxi, hidroximetilo, carboxi esterificado con un alcohol en caso dado sustituido por fenilo, en caso dado sustituido o un fenol, en caso dado sustituido, o hidroximetilo esterado o esterificado con un ácido alcano inferior, 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  $R-CO-NR_3-$  en caso dado sustituido, X significa un grupo  $-CO-CR_1=CR_2-$  donde  $R_1$  y  $R_2$ , independientes entre sí significan hidrógeno, alcanilo inferior, tal como acetilo, carboxi, en caso dado esterificado por un alcanol 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
5. átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre, o juntos tri-, tetra- o pentametileno y  $R_2$  también puede significar hidroxilo, en caso dado eterado con un alcanol inferior, tal como metanol o esterificado con un ácido alcanol inferior-carboxílico, tal como ácido acético, y  $R_3$  significa hidrógeno o alquilo inferior,
10. 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.

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



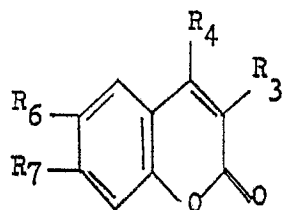
25.

por otra parte a compuestos de fórmula general Ib:



- una parte, a los compuestos de fórmula general Ia, donde  $R_0$  significa carboxi, hidroximetilo, o alcoxi inferior-carbonilo, o alcoxi inferior metilo, 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 inferior, 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 alcancilo 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 si, 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.

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



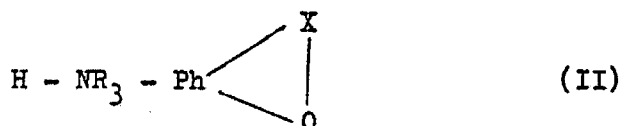
(Ic)

25. donde uno de los restos  $R_6$  y  $R_7$  significa un grupo de fórmula  $R_0'$ -CO-NH, donde  $R_0'$  significa carboxi o, en segundo lugar, alcoxi inferior-carbonilo con hasta 5 átomos de carbono, tal
- 30.

como metoxi- ó etoxicarbonilo 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.

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

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



10 donde Ph,  $R_3$  y X tienen los significados indicados ó una sal del mismo, se hace reaccionar a presión normal y a unos 0 hasta  $80^\circ\text{C}$  con un ácido de fórmula R-Y (III), en caso dado funcionalmente modificado, ó una sal del mismo y, en caso deseado, un compuesto así obtenido se transforma en otro compuesto de fórmula general (I) y/o un compuesto formador de sal obtenido se  
15 transforma en una sal, o una sal obtenida en el compuesto libre.

Las sales de los compuestos de fórmula II, son, por ejemplo, los hidroháluros, tales como los hidroclo-  
20 ros, además, las sales con ácido oxálico ó un monoéster ó bien monoamida del mismo.

Derivados funcionales del ácido de fórmula R-Y, son por ejemplo, aquellos donde Y significa un grupo carboxilo, en caso dado esterificado, amidado ó, por ejemplo, anhidri-  
25 zado con un hidrácido halogenado ó un grupo de fórmula  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}_3$  ó  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}_2^{\oplus} \text{A}^{\ominus}$ , donde  $\text{A}^{\ominus}$  significa el anión de un ácido mineral, por ejemplo, cloruro, bromuro ó tetrafluorborato. Como ejemplos sean mencionados especialmente: ácido oxálico, los diésteres simétricos del ácido oxálico, tales

5. como los ésteres de di-alquilo inferior, y las diamidas de fórmula R-R así como los ácidos halogenooxálicos, en caso dado esterificados o amidados, de fórmula R-CO-Hal, donde Hal es cloro o bromo, el ácido glicólico y sus ésteres, de alquilo inferior, o bién del lactido correspondiente, así como el ácido alcoxi inferior-acético y sus ésteres de alquilo inferior.

10. La reacción se puede efectuar en forma usual, especialmente en la forma conocida por la literatura para reacciones análogas, en caso necesario en presencia de un agente de condensación, en la reacción con un esterhaluro o amidohaluro del ácido oxálico, por ejemplo, de un agente de condensación básico, tal como de una base de nitrogeno orgánica terciaria, por ejemplo, de trietilamina o piridina, o de un 15. hidróxido o carbonato de metal alcalino, por ejemplo, de hidróxido sódico o potásico, o en la reacción con ácido oxálico, ácido glicólico o un ácido alcoxi inferior-acético, por ejemplo, de un agente de condensación que provoque la deshidratación de la sal amónica primariamente formada, tal como 20. de un aceptor de agua, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, o de un isonitrilo, tal como terc.-butilisonitrilo, o de un ácido mineral, por ejemplo, de ácido clorhídrico o de un anhídrido de ácido, por ejemplo, de pentóxido de fósforo y/o en un disolvente inerte, preferentemente en un disolvente 25. polar inerte, tal como una N,N-dialquilamida, por ejemplo, en N,N-dimetilformamida o -acetamida.

30. Aquí se pueden obtener, a razón de las proporciones molares y de concentración aplicadas de un componente ácido oxálico utilizado y de las condiciones de reacción, las monocamidas del ácido oxálico, las esteramidas del ácido oxálico

- y/o las diamidas del ácido oxálico simétricas o asimétricas de fórmula general (I). Si, por ejemplo, a una solución del componente amina de fórmula general (II) y una base de nitrógeno orgánica terciaria a temperatura de reacción moderada, por ejemplo, a 0 hasta 80°, preferentemente 15 hasta 50°, se agrega la cantidad equimolar de un haluro o amidohaluro de éster de ácido oxálico, o si se presenta la cantidad equimolar de un diéster de ácido oxálico y se agrega el componente amina, entonces se obtienen preferentemente las esteramidas del ácido oxálico o bien las oxamidas asimétricas de fórmula general (I). A la inversa, al emplear un exceso del componente amina y trabajando bajo condiciones de reacción más drásticas y/o presentando el componente amina en la reacción con diésteres de ácido oxálico se obtienen preferentemente las oxamidas simétricas de fórmula general (I).

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, 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 dado sustituido, o sal de trialquilo inferior-oxonium, sal 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 ácido alcano inferior-carboxílico, trialquilo inferior-fosfito, dialquilo inferior-sulfito o el pirocarbo-

nato, o un éster de ácido mineral o ácido sulfónico, por ejemplo, el éster del ácido clorhídrico o bromhídrico, o del ácido sulfúrico, del ácido bencenosulfónico, del ácido toluenosulfónico o del ácido metanosulfónico, del alcohol correspondiente

5. 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 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 eliminación destilativa, por ejemplo, azeotrópica, del agua de reacción y/o a

10. temperatura más elevada.

15.

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

20. 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. Partiendo de un éster de ácido mineral o de un éster de ácido sulfónico se emplea el ácido a

25. 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

30. 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.

5. 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.

10. Un grupo carboxilo libre R se puede transformar además por reacción con amoniaco 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.

15. 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 tiónílico, 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

5. 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 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 hidrogeno, al grupo R deseado.

10. Un grupo carboxilo R esterificado se puede transformar en la forma usual, por ejemplo, por reacción con amoniaco o la amina correspondiente que lleve como minimo un átomo de hidrógeno en un grupo carboxilo R amidado.

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 este 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, por ejemplo, de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o de un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, de ácido p-tolueno-sulfónico o de un ácido Lewis, por ejemplo, de terato de trifluoruro de boro, en otro grupo carboxilo R esterificado.

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

30. 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 carbo-

xílico, 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.

- 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 cianmetílico del ácido alcano inferior-carboxílico, o una amida reactiva, por ejemplo, un N-alcancilo inferior-imidazol ó -3,5-dimetil-pirazol.
5. . . . .
10. . . . .

- 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, ó ácido sulfúrico o ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, con ácido p-tolueno-, p-bromobenceno-, benceno-, metano-, etano- o eteno-sulfónico, o ácido fluorsulfónico, así como diazoalcanos. Como agentes
15. . . . .
20. . . . .
25. . . . .
- 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.

- Las reacciones con ácidos preferentemente funcionalmente modificados, o bien con agentes de eterificación, por ejemplo, las destacadas anteriormente, se pueden realizar en
30. . . . .
- la forma usual, en la reacción con un diazoalcano, por ejemplo,

5. en un disolvente inerte, tal como en un éter, por ejemplo, en tetrahidrafurano, o 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 o carbonato sódico, potásico o cálcico o de una base de nitrógeno terciaria o cuaternaria, por ejemplo, de piridina,  $\alpha$ -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 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° o mediante un cloruro de alcancilo inferior en piridina ó piridina/trietilamina a temperaturas entre -20 y +100°C.

25. A la inversa también se puede transformar hidroxilo  $R_2$  eterado, o 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 o ácido acético, en hidroxilo.

30. 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

$R_2$  y/o ante todo  $R_1$ , en la forma usual, por ejemplo, térmicamente ó disociar 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%.

Además, el hidroximetilo R se puede esterificar por reacción con un agente esterificador, tal como un anhídrido de ácido carboxílico correspondiente, por ejemplo, un anhídrido de ácido alcano inferior ó cloruro de ácido alcano inferior, ventajosamente en presencia de una base, tal como trietilamina ó piridina. El hidroximetilo R se puede además, eterar, por ejemplo, por transformación en una sal de metal alcalino, tal como sal sódica y reacción con un derivado reactivo del alcohol correspondiente, tal como un haluro, por ejemplo, bromuro de alquilo inferior, ó sulfato de dialquilo inferior. Además, el hidroximetilo R esterificado con un ácido carboxílico se puede hidrolizar a hidroximetilo, por ejemplo, en presencia de un agente hidrolizante, tal como una base, tal como lejía sódica.

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.

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 cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los racematos obtenidos se pueden descomponer además, según métodos conocidos en los antípodos 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 ésta manera, por ejemplo, a base de sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodos por actuación de medios adecuados. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los dos antípodos. 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 pueden 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.

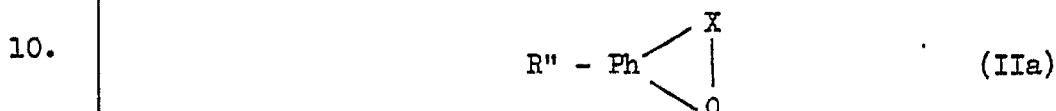
Las sales obtenidas se pueden transformar en forma en sí conocida en los compuestos libres, por ejemplo, por tratamiento con un resctivo ácido, tal como un ácido mineral. Los compuestos, inclusive sus sales, se pueden obtener también en forma de sus hidratos ó incluir el disolvente empleado para la cristalización. 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 efectuan 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 especialmente bajo las condiciones de reacción.

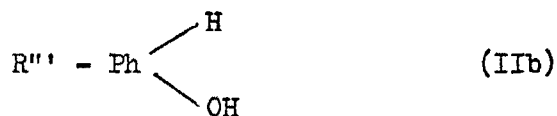
5. Los productos de partida son conocidos o, siempre que sean nuevos, se pueden obtener según métodos en si conocidos.

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



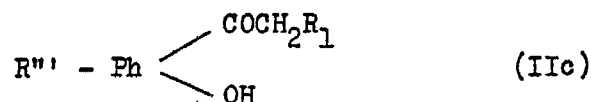
15. donde Ph y X tienen los significados indicados y R'' significa nitro o un grupo amino acilado diferente del grupo de fórmula  $\text{RCONR}_3^-$ , el grupo nitro R'' por reducción usual, por ejemplo, catalíticamente o con un metal y un ácido, por ejemplo, con hierro y ácido clorhídrico o hiposulfito sódico en amoniaco acuoso en amino primario, o un grupo amino R'' acilado por hidrólisis usual, preferentemente en presencia de un ácido, tal como de un ácido mineral, por ejemplo, de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o de una base inorgánica, por ejemplo, de lejía sódica o potásica en un grupo amino  $-\text{NHR}_3$ . El amino primario formado primeramente se puede alquilar fácilmente, por ejemplo, con un haluro de alquilo inferior, a  $-\text{NHR}_3$ .

20. Los productos de partida de fórmula general (II) se pueden obtener, además, condensando un compuesto de fórmula general:



30. con un éster de un ácido de fórmula  $\text{R}_2\text{COCH}-\text{R}_1\text{COOH}$  o un compuesto

de fórmula:



5. con un anhídrido, por ejemplo, con un ácido carboxílico o ácido clorhídrico, un ácido de fórmula  $R_2\text{COOH}$ , donde  $R''$  significa hidrógeno o un grupo  $-\text{NHR}_3$  ó  $R''$ , sustituir el hidrógeno  $R'''$  mediante nitración usual por nitro, reducir el nitro a amino y, en caso necesario, hidrolizar el acilamino a amino y/o alquilar el amino a  $-\text{NHR}_3$ . Aquí se trabaja en la forma usual, partiendo de compuestos IIb, por ejemplo, en presencia de un agente de condensación fuertemente ácido, tal como de un ácido mineral, por ejemplo, de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido polifosfórico o de un agente de condensación ácido aprótico, tal como un anhídrido de ácido, por ejemplo, de pentóxido de fósforo u oxiclорuro de fósforo, o de un ácido Lewis, por ejemplo, de tricloruro de aluminio, o, partiendo de compuestos de fórmula IIc en presencia de un agente de condensación básico, por ejemplo, de un carboxilato de metal alcalino, tal como acetato sódico en un exceso de anhídrido o de carbonato potásico en acetona.
- 10.
- 15.
- 20.

En el procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos descritos al principio como especialmente 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 o una sal farmacéuticamente utilizable de los mismos.

30.

En los preparados farmacéuticos de la presente inven-

5. ción 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.

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 o en unidades de dosificación, tales como grageas, tabletas, cápsulas o supositorios, además ampollas.

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

20. 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 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 del mismo, tales como estearato de magnesio ó 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 arábiga, talco, 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 tabletas 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 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 ó estearato de magnesio y, en caso dado, estabilizadores. En las cápsu-

las 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.

5                    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  
10                    ó sintéticos, los hidrocarburos parafinados, polietilenglicoles ó alcanoles superiores. Además, también se pueden emplear cápsular 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.  
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  
20                    las correspondientes suspensiones inyectables oleaginosas, 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  
25                    sustancias elevadoras de la viscosidad, por ejemplo, celulosa carboximetílica sódica, sorbita y/o dextrano, en caso dado, también estabilizadores.

                  Los preparados para inhalación para el tratamiento  
30                    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 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.

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 oleginosa 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 oleginosa 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 arábrica.

5 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.

10 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.

15 Ejemplo 1.

35 g de 7-amino-4-metil-cumarina y 24,5 g de trietilamina se presentan en 400 cc de dimetilformamida.

20 A ésto se gotea en el transcurso de 15 minutos una solución de 29,5 g de cloruro de oxalato monometilo en 100 cc de dimetilformamida.

25 La temperatura de reacción se mantiene por debajo de 35° bajo enfriamiento exterior. La suspensión se separa por succión y el precipitado se recristaliza en acetona. Se obtiene así la 7-metoxioxalil-amino-4-metil-cumarina del p.f. 248-51°.

Ejemplo 2

13,2 g de 7-amino-4,6-dimetil-cumarina y 7g de trietilamina se presentan en 250 cc de dimetilformamida y se calienta a 45°.

30 Prácticamente todo se disuelve. Se gotean entonces 9,5 g

- de cloruro de oxalato de monometilo en 100 cc de dimetilformamida. La temperatura interior se mantiene por debajo de 45° bajo enfriamiento exterior. Al principio del goteado se disuelve todo, después se obtiene un reducido precipitado. La suspensión
5. obtenida se agita a temperatura ambiente durante la noche. La dimetilformamida se extrae en vacío y el residuo se diluye con agua y se agita con cloroformo. La fase clorofórmica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora en vacío hasta sequedad. Se obtiene así la 4,6-dimetil-7-metoxioxalilamino-cumarina en bruto que después de recrystalizar en cloroformo funde a 222 - 5°.
- 10.

#### Ejemplo 3

- En forma análoga a como descrito en los ejemplos 1 y 2 se pueden obtener además:
15. 8-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina,  
7-metoxioxalilamino-3-(3-piridil)-cumarina,  
4-hidroxi-7-metoxioxalilamino-cumarina,  
6-metoxi-7-metoxioxalilamino-cumarina,  
6-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 239 - 241°,
20. 6-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina,  
3-acetil-7-metoxioxalilamino-cumarina,  
3,4-dimetil-7-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 258 - 260°,  
6-cloro-8-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina,  
4,6-dimetil-8-metoxioxalilamino-cumarina,
25. 4,5-dimetil-8-metoxioxalilamino-cumarina, y  
3-acetil-4-hidroxi-7-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 205 - 206°,  
6-metoxi-5-metoxioxalilamino-cumarina.

#### Ejemplo 4

- En forma análoga como descrito en los ejemplos 1 y 2
30. se puede obtener además:

partiendo de 8,7 g de 7-amino-4-metil-cumarina la 7-etoxioxalilamino-4-metil-cumarina del p.f. 218 - 220°.

Ejemplo 5

5. 10,5 g de 7-amino-4-metil-cumarina se disuelven en 6g de trietilamina y 70 cc de dimetilformamida y bajo enfriamiento exterior y agitación se mezcla, gota a gota, con 3,8 g de cloruro oxalílico. Se sigue agitando durante la noche a temperatura ambiente, se vierte sobre agua de hielo, se acidifica con ácido clorhídrico 2-n a un pH de 5 - 6 y se separa por succión. El material cristalino se suspende en etanol, se digiere bajo calor y se separa por succión. Se obtiene así la 4-metil-7-(4-metilcumaril-7)-amino-oxalilamino-cumarina. Este producto se digiere nuevamente en dimetilformamida y se vuelve a separar por succión. Funde por encima de los 300°.

15. Ejemplo 6

En forma análoga a como descrito en los ejemplos 1 y 2 se obtiene, partiendo de 6 g de 7-amino-3-fenil-cumarina la 7-metoxioxalilamino-3-fenil-cumarina del p.f. 250 - 252°.

20. El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente: Se disuelven bajo calentamiento 40 g de 2-metoxi-4-acetil-amino-benzaldehído y 223,2 g de cianuro bencílico en 525 cc de etanol. A 30 - 35° se gotea entonces una mezcla de 19,7 cc de lejía potásica al 50 % y 105 cc de etanol. Después de agitar durante 30 minutos a 40 - 45° se deja reposar durante la noche.
25. La solución de reacción se diluyen entonces con agua, el etanol se extrae en vacío y la fase acuosa se extrae exhaustivamente con éter. La solución etérica secada se evapora en vacío hasta sequedad y el aceite que queda se destila a 0,1 mm/Hg. El nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenil-2-metoxi-4-acetilamino-cinnamónico destila a 62°. 63 g de nitrilo del ácido  $\alpha$ -fenil-2-metoxi-4-aceti-
- 30.

- lamino-cinnamónico se disuelven en 500 cc de tolueno caliente. Al enfriar a 50° se vuelve a precipitar algo de nitrilo. En 6 porciones se agregan entonces 150 g de cloruro de aluminio con lo que la temperatura interior sube a 68°. La mezcla verde oscura se mantiene durante 6 horas a 80°. A continuación se vierte sobre una mezcla de 800 g de hielo y 100 cc de ácido clorhídrico concentrado, el tolueno se extrae en vacío, el producto precipitado se separa por succión, se recubre con 700 cc de ácido acético al 85 % y 120 cc de ácido clorhídrico concentrado y se calienta durante la noche bajo reflujo. Después de enfriar se separa por succión la 7-amino-3-fenil-cumarina cristalina precipitada y se recrystaliza en etanol/acetato de etilo. Funde a 205 - 208°.

#### Ejemplo 7

15. En forma análoga como descrito en los ejemplos 1 y 2 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 - 8°.

20. La 7-etilamino-4-metil-cumarina empleada como producto de partida se obtiene de 50 g de 3-etilaminofenol calentando durante 12 horas al reflujo con 55,5 g de acetoacetato y 39,7 g de cloruro de cinc 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°.

#### Ejemplo 8

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

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

5. Ejemplo 9

En forma análoga a como descrito en los ejemplos 1 y 2 se obtiene, partiendo de 9,7 g de 8-amino-7-metoxi-4-metil-cumarina la 8-metoxioxalilamino-7-metoxi-4-metil-cumarina del p.f. 228 - 29°.

10. El producto de partida se puede obtener como sigue:

Bajo enfriamiento exterior (temperatura interior inferior a 5°) se gotea a una solución de 45,5 g de  $\beta$ -metilumbelliferona en 100 cc de ácido sulfúrico concentrado lentamente una mezcla de 16,3 cc de ácido nítrico al 65 % y 17 cc de ácido

15. sulfúrico concentrado. Terminado el goteado se retira el baño de hielo y se sigue agitando a temperatura ambiente. Tan pronto como se ha alcanzado la temperatura interior de 20° se vierte sobre 1200 cc de agua de hielo y el producto precipitado se separa por succión. Se obtiene una mezcla de 6-nitro- y 8-nitro

20.  $\beta$ -metilumbelliferona del p.eb. 223 - 229°. Esta mezcla se calienta en acetona con 123,9 g de ioduro metílico en presencia de 193,6 g de carbonato potásico durante 19 horas bajo reflujo. La acetona se extrae en vacío y el residuo de evaporación se mezcla con 400 cc de agua. El material sin disolver se separa

25. por succión. Se obtiene así la 8-nitro-7-metoxi-4-metil-cumarina del p.f. 233°. Del filtrado se puede obtener, por acidificación con ácido concentrado la 6-nitro- $\beta$ -metilumbelliferona unitaria del p.f. 243°.

30. De 8-nitro-7-metoxi-4-metilcumarina se obtiene por reducción del grupo nitro con hiposulfito sódico la 8-amino-7-

metoxi-4-metil-cumarina del p.eb. 152 - 155°.

Ejemplo 10

En forma análoga a como descrito en los ejemplos 1 y 2 se pueden obtener además:

5. partiendo de 8-metoxioxalilamino-7-metoxi-4-metil-cumarina la 8-oxaloamino-7-metoxi-4-metil-cumarina, p.f. 221 - 222° y partiendo de la 6-amino- $\beta$ -metilumbelliferona (obtenible por reducción del grupo nitro) la 6-metoxioxalilamino-7-hidroxi-4-metil-cumarina, p.f. más de 270°.

10. Ejemplo 11

En forma análoga a como descrito en los ejemplos 1 y 2 se pueden obtener además la 4,6-dimetil-7-oxaloamino-cumarina, p.f. 250 - 251° (descomposición), la 7-metoxioxalilamino-3,4-tetrametilen-cumarina, p.f. 231 - 232° y el monohidrato de la 7-oxaloamino-3,4-tetrametilen-cumarina, p.f. 235° (descomposición).

15. Ejemplo 12

En forma análoga a como descrito en los ejemplos 1 y 2 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°.

20. 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 toeluno, 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 reac-

25.

30.

- ción 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, recogién- dose las fracciones que se obtienen a 170°/13 mm 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°.

#### Ejemplo 13

- En forma análoga como descrito en el ejemplo 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 - 29°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

- 30 g de 2-hidroxi-4-acetilamino-propiofenona se calientan bajo reflujo durante 6 horas con 14,3 g de acetato sódico anhidro en 25,5 cc de anhídrido acético, la suspensión caliente se vierte entonces sobre agua de hielo, se agita durante 30 minutos y se separa por succión. El 7-acetilamino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano funde a 259 - 61°. La saponificación al 7-amino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano (p.f. 224 - 26°) se logra hirviendo durante 90 minutos bajo reflujo en ácido clorhídrico concentrado.

Ejemplo 14

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 1 y 2 se obtiene, partiendo de 11 g de 7-amino-2-fenil-3-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano el 7-metoxioxalilamino-2-fenil-3-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano del p.f. 239<sup>o</sup>.

El producto de partida se puede obtener como sigue:  
35 g de 2-hidroxi-4-acetilaminopropiofenona, 23,8 g de cloruro benzoílico y 169,1 g de carbonato potásico se calientan en 3800 cc de acetona durante 8 horas bajo reflujo. 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 bajo reflujo. El metanol se separa por destilación en vacío y el residuo se mezcla con solución concentrada de amoníaco. El producto que se precipita se separa por succión y se digiere con tolueno y el 7-amino-2-fenil-3-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano que queda sin disolver del p.f. 204 - 206<sup>o</sup> se separa por succión.

Ejemplo 15

8,7 g de 7-amino-4-metil-cumarina se agitan en un matrás redondo junto con 7,6 g de ácido clícolico a una temperatura del baño de aceite de 150 - 160<sup>o</sup>. 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<sup>o</sup>.

En forma análoga se puede obtener por reacción de 7-amino-4-metil-cumarina y ácido metoxiacético la 7-metoxiace-

tilamino-4-metil-cumarina del p.f. 168-171°.

Ejemplo 16

17,5 g de 7-amino-4-metil-cumarina se suspenden en 100 cc de difeniléter, se mezcla con 9,0 g de ácido oxálico y, bajo nitrógeno, se calienta durante 30 minutos a 150-160°.

Después de enfriar se concentra fuertemente bajo presión más reducida, se agita con agua y se separa por succión. El producto en bruto se extrae con solución acuosa al 5% y el extracto se acidifica con ácido clorhídrico 2-n. La 7-oxaloamino-4-metil-cumarina se obtiene en forma cristalina. Se separa por succión y se recristaliza en acetona. El producto funde a 236-238° (descomposición).

Ejemplo 17.

En forma análoga a como descrito en los ejemplos 1 a 16 se pueden obtener además:

7-oxaloamino-4-metil-cumarina, p.f. 236-238°,  
 7-oxaloamino-3,4-dimetil-cumarina, p.f. 233°,  
 7-oxaloamino-N-etil-4-metil-cumarina, p.f. 142°,  
 7-oxaloamino-N,4-dimetil-cumarina, p.f. 162-164°,  
 6-oxaloamino-7-hidroxi-4-metil-cumarina,  
 6-oxaloamino-2,3-dimetil-4-oxo-4H-1-benzopirano, p.f. más de 265° (sal sódica),  
 7-oxaloamino-2,3-dimetil-4-oxo-1-benzopirano, p.f. 23-240°,  
 7-oxaloamino-2-fenil-3-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano, p.f. 243°,  
 6-metoxioxalilamino-4-oxo-4H-1-benzopirano,  
 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,  
 6-oxaloamino-3-(2-piridil)-cumarina, p.f. 240° (dihidrato, descomposición),  
 8-metoxioxalilamino-3-(2-piridil)-cumarina,

- 8-oxaloamino-3-(2-piridil)-cumarina,  
 6-metoxi-5-oxaloamino-cumarina,  
 8-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 22-223<sup>o</sup>,  
 6-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 239-240<sup>o</sup>,  
 5 8-oxaloamino-cumarina,  
 3,4-dimetil-7-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 258-260<sup>o</sup>,  
 5-metoxioxalilamino-cumarina,  
 5-oxaloaminocumarin-cumarina,  
 6-metoxi-5-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina,  
 10 6-metoxi-4-metil-5-oxaloamino-cumarina,  
 6-hidroxi-4-metil-5-oxaloamino-cumarina,  
 7-metoxioxalilamino-cumarina,  
 6-oxaloaminocumarina, hidrato, p.f. 249<sup>o</sup> (descomposición)  
 7-oxaloaminocumarina,  
 15 4-metil-6-oxaloamino-cumarina,  
 4-hidroxi-6-metoxioxalilamino-cumarina, y  
 4-hidroxi-4-oxaloamino-cumarina.

Ejemplo 18 -

20 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
Lactosa	50 g
Fécula de trigo	73 g
25 Ácido silícico coloidal	13 g
Estearato de magnesio	2 g
Talco	12 g
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 silíci-

co 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 19

Una solución acuosa aproximadamente 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 4-metil-7-oxaloamino-cumarina	2000 mg
Estabilizados, por ejemplo, sal disódica del ácido etilendiamintetraacético	10 mg
Agente de conservación, por ejemplo, cloruro benzalcónico	10 mg
Agua recién destilata	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 conserva-

ción.

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 1, 2 ó 4 como sustancia activa.

#### Ejemplo 20

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.

En forma análoga se pueden preparar también soluciones de inhalación al 2% conteniendo uno de los demás compuestos de los ejemplos 5 a 16 como sustancia activa.

#### Ejemplo 21

Cápsulas conteniendo aproximadamente 25 mg de una

de las sustancias de la presente invención, adecuada para la insuflación, se pueden agregar, por ejemplo, en la siguiente composición:

Composición

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

Preparación

10 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.

15 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 22

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

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

Preparación

25 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.

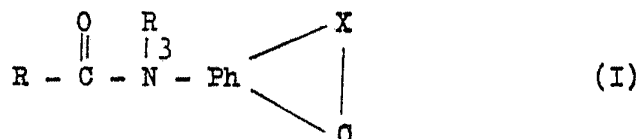
30 En forma análoga se pueden preparar también cápsulas de insuflación conteniendo en cada caso otro de los compuestos según uno de los ejemplos 1 a 16.

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.

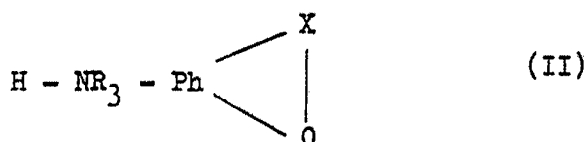
5

REIVINDICACIONES

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



5 donde R significa carboxi, en caso dado esterificado ó amidado, ó hidroximetilo, en caso dado eterado ó esterificado con un ácido carboxílico, 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  
 10 entre sí, significan hidrógeno, ácido ó un resto hidrocarburo ó juntos significan alquileo inferior de 3 a 5 miembros y R<sub>2</sub> puede ser hidroxilo, en caso dado eterificado ó esterificado con un ácido carboxílico orgánico y R<sub>3</sub> significa hidrógeno ó alquilo inferior, en forma libre ó en forma de sal, caracterizado porque un compuesto de fórmula general:



20 donde Ph, R<sub>3</sub> y X tienen los significados indicados ó una sal del mismo se hace reaccionar a presión normal y a unos 0 hasta 80°C con un ácido en caso dado funcionalmente modificado, de fórmula



ó una sal del mismo, donde Y significa un grupo carboxi, en caso dado esterificado, amidado ó anhidridizado ó un grupo

de fórmula  $-C(=O)-N_3$  ó  $-C(=O)-N_2^{\ominus} A^{\ominus}$ , donde  $A^{\ominus}$  significa el anión de un ácido mineral, en caso necesario una mezcla de isómeros se separa en los componentes y, en caso dado 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.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III) donde Y significa carboxi, carboxi esterificado ó halogenocarbonilo y R, cuando Y es carboxi, significa carboxi, ó, cuando Y es carboxi esterificado ó halogenocarbonilo, significa carboxi esterificado ó amidado.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III) donde R significa hidroximetilo en caso dado eterado ó esterificado con un ácido carboxílico e Y significa carboxi.

4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto de partida se emplea en forma de una sal y/o racemato ó bien antípoda ó se forma bajo las condiciones de reacción.

5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque en un compuesto obtenido de fórmula general (I), el carboxi se transforma en carboxi esterificado ó amidado, ó el carboxi esterificado se reesterifica a otro grupo carboxi esterificado.

6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque en un compuesto obtenido de fórmula general (I), el hidroximetilo se transforma en hidroximetilo

eterado ó esterificado con un ácido carboxílico.

5 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque en un compuesto de fórmula general (I), hidroxil  $R_2$  se transforma en hidroxil eterado esterificado con un ácido carboxílico ó un hidroxil  $R_2$  esterificado con un ácido carboxílico en hidroxil.

10 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado, porque se parte de los compuestos de fórmulas generales II y III, donde R significa carboxil, hidroximetil, carbamilo esterificado con un alcohol de carácter alifático ó aromático con un ácido carboxílico, ó en caso dado sustituido por como mínimo un resto hidrocarburo de carácter alifático, en caso dado sustituido ó heteroanálogo, ó por un resto de arilo, en caso dado sustituido, Ph significa el grupo 1,2-fenileno 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, alcanoil inferior, benzoil, carboxil, en caso dado esterificado ó amidado como indicado anteriormente para R, ó un resto hidrocarburo aromático, en caso dado heteroanálogo ó juntos 1,3-, 1,4- ó 1,5-alquilen inferior y  $R_2$  puede significar hidroxil, también en caso dado esterificado por un alcanol inferior ó esterificado con un ácido alcan inferior-carboxílico, y  $R_3$  significa hidrógeno ó alquilo inferior, donde como 15 20 25 sustituyentes de grupos aromáticos ó heteroaromáticos entran en consideración, en cada caso, ante todo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxil y trifluormetil e Y tiene

el significado indicado en una de las reivindicaciones 1 hasta 3.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 7, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmulas generales II y III, donde R significa carboxi, hidroximetilo, carboxi esterificado con un alcohol en caso dado sustituido por fenilo, en caso dado sustituido ó un fenol, en caso dado sustituido, ó hidroximetilo eterado con un ácido alcano inferior, ó carbamilo, en caso dado monosustituido por alquilo inferior, fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido ó fenilo en caso dado sustituido, por ejemplo, un grupo



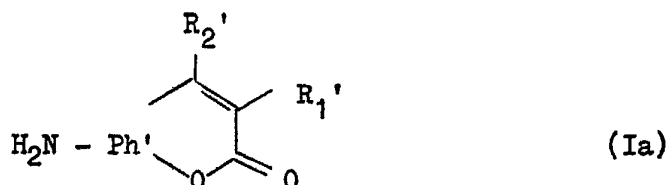
donde Ph y X tienen los significados indicados a continuación ó disustituido por alquilo inferior ó alquileno inferior en caso dado heteroanálogo, Ph significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo  $\text{R-CO-NR}_3$ -, en caso dado sustituido, X significa un grupo  $\text{-CO-CR}_1\text{=CR}_2\text{-}$  donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , independientes entre sí, significan hidrógeno, alcano 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, ó heteroarilo de 5 a 6 miembros, conteniendo un átomo de nitrógeno, de oxígeno ó de azúfre, ó juntos tri-, tetra- ó pentametileno y  $\text{R}_2$  también puede significar hidroxilo, en caso dado eterado con un alcohol inferior, ó esterificado con un ácido alcohol inferior-carboxílico, y  $\text{R}_3$  significa hidrógeno ó alquilo inferior, donde como sustituyentes entran en consideración fenilo, fenol, 1,2-fenileno, Ph y heteroarilo, alquilo infe-

rior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxí y trifluormetilo, e Y tiene el significado indicado en una de las reivindicaciones 1 a 3.

5 10.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se parte de los compuestos de las fórmulas generales II y III, donde R significa carboxi, carboxi esterificado con un alcohol, en caso dado sustituido, por fenilo, en caso dado sustituido ó un fenol, en caso dado sustituido, ó carbamilo, en caso dado monosustituido por alquilo inferior, 10 fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido ó fenilo en caso dado sustituido ó disustituido por alquilo inferior ó alquilenio inferior en caso dado heteroanálogo, Ph significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo R-CO-NH, en caso dado sustituido, X significa un grupo  $-CO-CR_1=CR_2-$  donde  $R_1$  y  $R_2$ , 15 independientes entre sí, significan hidrógeno, alcaloilo 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, ó heteroarilo de 5 a 6 miembros, conteniendo un átomo 20 de nitrógeno, de oxígeno ó de azúfre y  $R_2$  también puede significar hidroxí, en caso dado eterado con un alcohol inferior, ó esterificado con un ácido alcohol inferior-carboxílico, y  $R_3$  significa hidrógeno, donde como sustituyentes entran en consideración fenilo, fenol, 1,2-fenileno, Ph y heteroarilo, 25 alquilo inferior, alcox inferior, halógeno, hidroxí y trifluormetilo, e Y tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 ó 2.

11.- Procedimiento según una de las reivindicacio-

nes 1 - 7, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmulas generales



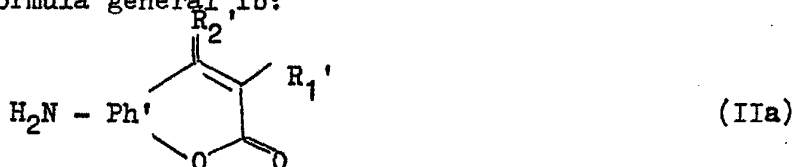
5 y  $\text{R}_0\text{-Y}$  (IIIa) donde  $\text{R}_0$  significa carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, hidroximetilo, alcoxi inferior-metilo ó alcanoiloxi inferior-metilo, fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido en la parte fenilo como indicado a continuación ó carbamilo, en caso dado mono- ó disustituido por alquilo inferior ó disustituido por tetra- ó pentametileno ó bien 10 3-oxa-, 3-aza- ó 3-tiapentametileno,  $\text{Ph}'$  significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo  $\text{R}_0\text{-CO-NH-}$ , adicionalmente sustituido en caso dado como indicado a continuación,  $\text{R}_1'$  significa hidrógeno, alcanilo inferior, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, alquilo inferior ó fenilo en caso dado sustituido como indicado a continuación ó piridilo y  $\text{R}_2'$  tiene uno de 15 los significados indicados para  $\text{R}_1'$  ó representa hidroxilo, alcoxi inferior ó alcanoiloxi inferior, donde como sustituyente del fenilalcoxi inferior-carbonilo  $\text{R}'$  sustituido entran en consideración 1,2-fenileno  $\text{Ph}'$ , adicionalmente sustituido 20 y del fenilo sustituido y piridilo  $\text{R}_1$  y/o  $\text{R}_2$  alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxilo y trifluormetilo, e  $\text{Y}$  tiene el significado indicado en una de las reivindicaciones 1 a 3.

25 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 7, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmula general



loximetilo, alcancilloxi inferior-metilo, alcoxi inferior-carbonilo con hasta 5 átomos de carbono ó  $\alpha$ - ó  $\beta$ -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 ó alcoxi inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, o halógeno,  $R_1$ ' significa hidrógeno, alquilo inferior ó alcancillo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, fenilo ó piridilo, y  $R_2$ ' tiene uno de los significados indicados para  $R_1$ ' ó representa hidroxilo ó alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, e Y tiene el significado indicado en una de las reivindicaciones 1 a 3.

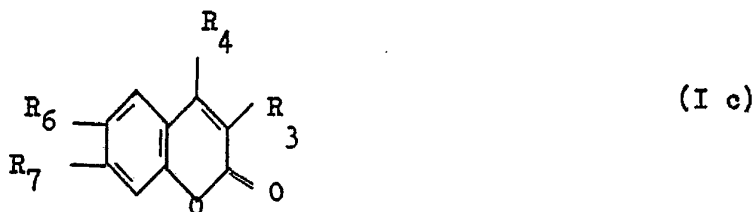
14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2, 4, 5 y 7, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general Ib:



y  $R_0$ -Y (IIIa) donde  $R_0$  significa carboxi, alcoxi inferior-carbonilo con hasta 5 átomos de carbono ó  $\alpha$ - ó  $\beta$ -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 ó alcoxi inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, o halógeno,  $R_1$ ' significa hidrógeno, alquilo inferior ó alcancillo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, fenilo ó piridilo y  $R_2$ ' tiene uno de los significados de  $R_1$ ' ó significa hidroxilo ó alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, e Y tiene el significado indicado en una de las

reivindicaciones 1 a 3.

15.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmula



5 y  $R_0$ -Y (IIIa) 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 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, e Y tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 ó 2.

10

16.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque 7-amino-4-metil-cumarina, ó una sal de la misma, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III donde R significa carboxi e Y tiene el significado indicado en la reivindicación 2 ó una sal del mismo.

15

17.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque 7-amino-4-metil-cumarina, ó una sal de la misma, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III, donde R significa carboxi ó metoxicarbonilo e Y tiene el significado indicado en la reivindicación 2, ó una sal del mismo, y la 4-metil-7-oxalamino-cumarina, en caso dado obtenida, se transforma en el éster de metilo.

20

18.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque 7-amino-4,6-dimetil-cumarina, ó una sal de la misma, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III, donde R significa carboxi e Y tienen el significado indicado en la reivindicación 2, ó una sal del mismo.

19.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque 7-amino-4,6-dimetil-cumarina, ó una sal de la misma, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III, donde R significa carboxi ó metoxicarbonilo e Y tiene el significado indicado en la reivindicación 2, ó una sal del mismo, y la 4,6-dimetil-7-oxaloamino-cumarina, en caso dado obtenida, se transforma en el éster de metilo.

20.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque 7-amino-3,4-tetrametilen-cumarina, ó una sal de la misma, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III donde R significa carboxi e Y tiene el significado indicado en la reivindicación 2, ó una sal del mismo.

21.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque 7-amino-3,4-tetrametilen-cumarina, ó una sal de la misma, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III, donde R significa carboxi ó metoxicarbonilo e Y tiene el significado indicado en la reivindicación 2, ó con una sal del mismo, y la 3,4-tetrametilen-7-oxaloamino-cumarina, en caso dado obtenida, se transforma en el éster de metilo.

22.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 3 y 4, caracterizado porque 7-amino-4-metil-cumarina,

ó una sal de la misma, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III, ó una sal del mismo, donde R significa hidroximetilo e Y tiene el significado indicado en la reivindicación 1 ó 3.

5

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

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

10

Madrid, - 2/ APR. 1979  
CIBA-GEIGY, A.G.  
GOMIZ-ACEVEDO