

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 471.745	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

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

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
75688	31 de agosto de 1976	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BENZOPIRANO.

71 SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY A.G.

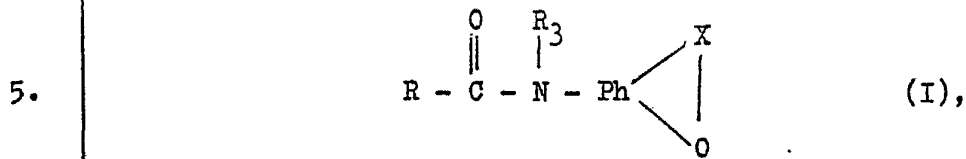
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Klybeckstrasse 141, 4002 - Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)
Pier Giorgio Ferrini.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

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



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

20. Carboxi esterificado o hidroximetilo eterado es, por ejemplo, carboxi o hidroximetilo 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 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-, isopro-

30.

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

- Un alcohol de carácter aromático es un alcohol cuyo
10. átomo de carbono enlazado con el grupo hidroxilo es miembro de un sistema aromático carbocíclico o heterocíclico, por ejemplo, un fenol en caso dado sustituido en la parte fenilo o una hidroxipiridina sustituida por alquilo inferior, tal como metilo o alcoxi inferior, tal como metoxi. Como ejemplos de un carboxi
15. 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 grupo 1,2-fenileno Ph, conteniendo R-CO-NR₃- puede presentar, además de este grupo, como mínimo uno, por ejemplo,
20. 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.

25. Acilo es, por ejemplo, acilo derivado de un ácido carboxílico orgánico o del ácido carbónico, parcialmente esterificado o amidificado.

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

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

5.

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

10.

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

15.

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

20.

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

25.

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

5. 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 cicloalqueno, por ejemplo, 1-cicloalqueno. 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.

10. Rn 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 azufre 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 azufre, tal como por ejemplo, uno de los mencionados a continuación. Ejemplos son, ante todo, 15. fenilo y piridilo, en caso dado sustituido por metilo, metoxi ó cloro.

20. En lo anterior y a continuación valen: El fenilo, en caso dado sustituido, el naftilo, así como el fenilo en el benzilo en caso dado sustituido, benziloxi y alcoholes aromáticos es, por ejemplo, fenilo ó naftilo, en caso dado una ó varios 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 fenilo, naftilo, o-, m- ó p-tolilo, o-, m- ó p-anisilo, o-, m- ó p-clorofenilo ó 2,4-, 3,5- ó 2,6-diclorofenilo. 25.

30. El heteroarilo, en caso dado sustituido y aquel en alcoholes heteroaromáticos muestra preferentemente 5 ó 6 miembros de anillo y como heteroátomo(s) hasta dos átomos de nitrógeno,

oxígeno y/o azufre y es, por ejemplo, piridilo, tienilo ó furi-
lo, en caso dado una o varias veces sustituido, entrando en con-
sideración como sustituyentes alquilo inferior, alcoxi inferior
y halógenos, ante todo en cada caso los citados a continuación,
5. tales como piridilo-2, 3- ó 4-, 6-metilpiridilo-2, 6-metoxipiri-
dilo-2 ó 2- ó 3-tienilo.

El alquilo inferior contiene, por ejemplo, hasta 7, an-
te todo hasta 4 átomos de carbono y puede ser de cadena recta o
ramificada, así como estar enlazado en cualquier posición, tal
10. como metilo, etilo, propilo ó n-butilo o, 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 áto-
mos de carbono y puede ser de cadena recta o ramificada, así co-
mo estar enlazado en cualquier posición, tal como metoxi, etoxi,
15. propoxi, isopropoxi, butoxi ó amiloxi.

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

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

Los nuevos compuestos muestran valiosas propiedades
farmacológicas. Especialmente manifiestan efectos antialérgicos
25. que, por ejemplo, se demuestran en la rata en dosis de aproxima-
damente 1 hasta aproximadamente 10 mg/kg en administración oral
en el ensayo de anafilaxia cutánea pasiva (reacción PCA), análo-
gamente al método descrito por Goose y Blair, Immunology, tomo
16, pág. 749 (1969), produciéndose la anafilaxia cutánea pasiva
30. de acuerdo con el procedimiento descrito por Ovary, Progr.Aller

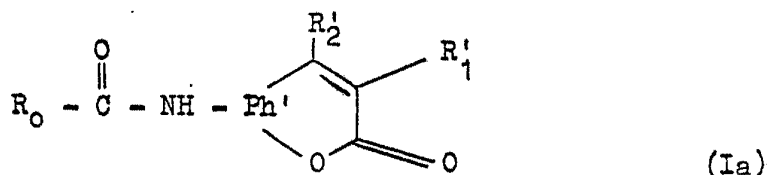
- gy, tomo 5, pág.459 (1958), Producen, además, una inhibición de la liberación de histamina, inmunológicamente inducida, por ejemplo, de células peritoneales de *Nippostrongylus brasiliensis* in vitro (véase Dukor et al., Intern. Arch.Allergy (1976) en imprenta).
5. Además son altamente activas en distintos 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
10. i.v. de la broncoconstricción en el cobaya 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, u otras
15. afecciones alérgicas, tales como fiebre de heno, conyuntivitis, urticaria y eccemas.

- La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula general I, donde R significa carboxilo esterificado con un alcohol de carácter alifático o aromático, ó hidroximetilo eterado, Ph significa el grupo 1,2-fenilo conteniendo R-CO-NR₃-, en caso dado sustituido, X significa un grupo -CO-CR₁=CR₂-, donde R₁ y R₂ significan, independientes entre sí, hidrógeno, alcancilo inferior, benzoilo, carboxi, en caso dado esterificado o amidado como indicado anteriormente para R, o un
20. 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 R₂ puede significar hidroxilo, también en caso dado esterificado por un alcohol inferior o esterificado con un ácido alcano inferior-carboxílico, y R₃ significa hidrógeno o alquilo inferior, donde como
- 25.
- 30.

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.

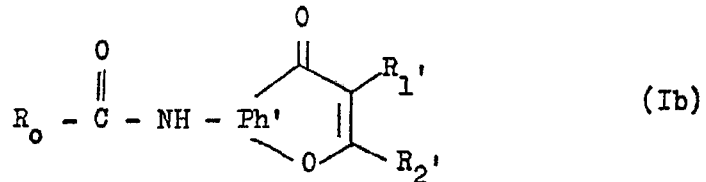
5. La invención se refiere ante todo a compuestos de fórmula general I, donde R significa carboxi esterificado con un alcohol en caso dado sustituido por fenilo, en caso dado sustituido o un fenol, en caso dado sustituido, o hidroximetilo eterado, Ph significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo R-CO-NR₃-
10. en caso dado sustituido, X significa un grupo -CO-CR₁=CR₂- donde R₁ y R₂, independientes entre sí significan hidrógeno, alquilo inferior, tal como acetilo, carboxi, en caso dado esterificado por un alcohol inferior, tal como metanol, alquilo inferior, en caso dado sustituido por fenilo, a su vez puede estar
15. sustituido o fenilo, en caso dado sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, conteniendo un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre, o juntos tri-, tetra- ó pentametileno y R₂ también puede significar hidroxilo, en caso dado eterado con un alcohol inferior, tal como metanol o esterificado con un ácido alcano
20. inferior-carboxílico, tal como ácido acético, y R₃ significa hidrógeno o alquilo inferior, donde como sustituyentes entran en consideración fenilo, fenol, 1,2-fenileno, Ph y heteroarilo, alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, hidroxilo y trifluormetilo.

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



30.

por otra parte a compuestos de fórmula general Ib:

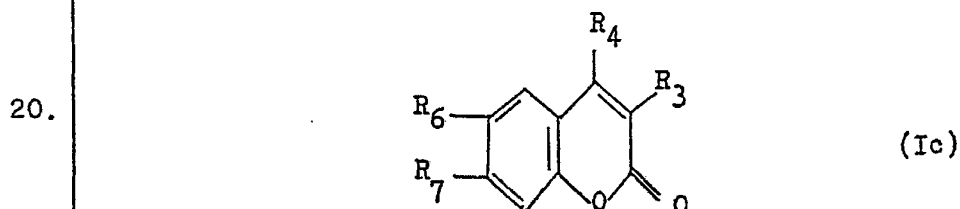


10. donde en cada caso R_0 significa, alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxi- o etoxi-carbonilo, alcoxi inferior-metilo, por ejemplo metoximetilo, o fenilalcoxi inferior-carbonilo, en caso dado sustituido en la parte fenilo como indicado a continuación, tal como benciloxycarbonilo, Ph' significa 1,2-fenileno conteniendo el grupo $R_0\text{-CO-NH-}$, además en caso dado sustituido como indicado a continuación, R_1' y R_2' juntos significan tri-, tetra- o pentametileno o R_1' significan
15. hidrógeno, alcanilo inferior, tal como acetilo, alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxi o etoxicarbonilo, alquilo inferior, tal como metilo o fenilo, en caso dado sustituido como indicado a continuación, o piridilo y R_2' tiene uno de los significados indicados para R_1' o significa hidroxilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, o alcaniloxi inferior, tal como
20. acetoxi, donde como sustituyentes del fenilalcoxi inferior-carbonilo R_1' sustituido, 1,2-fenileno Ph' adicionalmente sustituido y del fenilo sustituido y piridilo R_1' y/o R_2' entran en consideración alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro,
25. hidroxilo y trifluormetilo.

30. La invención se refiere en primerísimo lugar, por una parte, a los compuestos de fórmula general Ia, donde R_0 significa alcoxi inferior-metilo o alcoxi inferior-carbonilo, con hasta 5 átomos de carbono, tal como metoxi o etoxicarbo-

5. nilo o metoximetilo, 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 alcanilo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo o acetilo, fenilo o piridilo, y R_2' tiene uno de los significados indicados para R_1' o significa hidroxilo o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metoxi, por otra parte los compuestos de fórmula general Ib donde R_0 y Ph' tienen los significados anteriormente indicados y R_1' y R_2' , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo o fenilo.
- 10.
- 15.

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

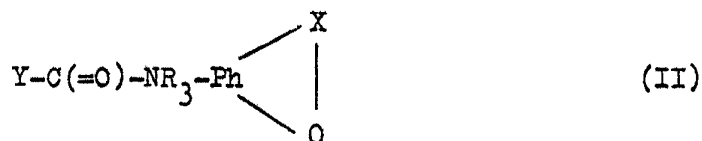


25. donde uno de los restos R_6 y R_7 significa un grupo de fórmula R_0 '-CO-NH, donde R' significa alcoxi inferior-metilo con hasta 5 átomos de carbono, tal como metoxi- o etoxi-metilo y el otro representa hidrógeno, y R_3 y R_4 , independientes entre sí, significan hidrógeno o alquilo inferior con hasta
30. 4 átomos de carbono, tal como metilo.

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

5.



10. donde Y significa un grupo de fórmula $-C(=O)-Y_1$ ó $-CH_2-Y_1$, se hace reaccionar a presión normal a unos 0 hasta $150^\circ C$ con un compuesto de fórmula



15. donde uno de los restos Y_1 e Y_2 significa hidroxilo, en caso dado presente en forma de sal y el otro significa hidroxilo, en caso dado funcionalmente modificado, capaz de reacción y, en caso dado, 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 la sal.

20. Los grupos carboxi anhidridizados $-C(=O)-Y_1$, tales como halogenocarbonilo, por ejemplo, clorocarbonilo, se pueden transformar por la reacción usual con el correspondiente alcohol de fórmula III en los grupos carboxi esterificados, ventajosamente en presencia de un agente de condensación básico, por

25. ejemplo, de piridina o trietilamina. El grupo carboxilo libre $-C(=O)-Y$, donde Y_1 es hidroxilo se puede esterificar, en la forma usual, por reacción con el correspondiente alcohol de fórmula III o un derivado reactivo, tal como un éster de ácido carboxílico, fosforoso, sulfuroso o carbónico, por ejemplo, con

30. un éster de ácido alcano inferior-carboxílico, trialquilo infe

- rior-fosfito, dialquilo inferior-sulfito o el pirocarbonato, ó con un éster de un ácido mineral o sulfónico, por ejemplo, el éster del ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, bencenosulfónico, toluenosulfónico o metanosulfónico, del alcohol correspondiente o de una olefina derivada del mismo, a un grupo carboxilo esterificado.

5. 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, aceotrópica, del agua de reacción y/o a temperatura más elevada.

10. La reacción con un derivado reactivo del alcohol correspondiente se puede efectuar en la forma usual, partiendo de un éster de ácido carboxílico, fosforoso, sulfuroso o carbónico, por ejemplo, en presencia de un catalizador ácido, tal como uno de los anteriormente mencionados, en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo aromático, por ejemplo, en benceno o tolueno, o en un exceso de un derivado del alcohol empleado, o del alcohol correspondiente, en caso necesario bajo separación por destilación, por ejemplo, aceotrópicamente, del agua de reacción. Partiendo de un éster de ácido mineral o de un éster de ácido sulfónico se emplea el ácido a esterificar ventajosamente en forma de una sal, por ejemplo, de la sal sódica o potásica y se trabaja, en caso necesario, en presencia de un agente de condensación básico, tal como de una ba
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

se 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. Los grupos de fórmula $\text{CH}_2\text{-Y}_1$, donde Y_1 significa hidroxil funcionalmente modificado, capaz de reacción, ó hidroxil libre, por ejemplo, hidroxil libre o esterificado con un ácido mineral, por ejemplo, con un hidrácido halogenado, tal como hidroxil, cloro o bromo, se pueden transformar por reacción con una sal, tal como la sal de metal alcalino, por ejemplo, la sal sódica de un alcohol correspondiente de fórmula III, en hidroximetilo eterado.

15. La eterización de los grupos $\text{-CH}_2\text{-Y}_1$, donde Y_1 es hidroxil, se efectúa por transformación en una sal de metal alcalino, tal como la sal sódica, y reacción con un compuesto de fórmula III, donde Y_2 es un grupo hidroxil funcionalmente modificado, capaz de reacción, tal como un haluro de alquilo inferior, por ejemplo, el bromuro, ó dialquilo inferior-sulfato.

20. Un compuesto de fórmula general I, obtenible según la presente invención, se puede transformar en forma en si co-

30.

nocida en otro compuesto de fórmula general I.

5. Así se puede reesterificar, por ejemplo, un grupo R carboxilo esterificado en la forma usual, por ejemplo, por reacción con una sal metálica, tal como la sal sódica o potásica de un alcohol correspondiente o con éste mismo en presencia de un catalizador, por ejemplo, de una base fuerte, por ejemplo, de hidróxido sódico o potásico o de un ácido fuerte, tal como de un ácido mineral, 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 eterato de trifluoruro de boro, en otro grupo carboxilo R esterificado.

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

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

25. 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
- 30.

reactiva, por ejemplo, un N-alcanoilo inferior-imidazol ó -3,5-dimetil-pirazol.

5. 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
10. 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,
15. por ejemplo, diazometano.

Las reacciones con ácidos preferentemente funcionalmente modificados, ó bién con agentes de eterificación, por ejemplo, las destacadas anteriormente, se pueden realizar en la
20. forma usual, en la reacción con un diazoalcano, por ejemplo, en un disolvente inerte, tal como un 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
25. carbonato sódico, potásico ó cálcico ó de una base de nitrógeno terciaria ó cuaternaria, por ejemplo, de piridina, α -picolina, quinolina, trietilamina, ó hidróxido de tetraetil- ó benciltri-
30. etilamonium, y/ó 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 como agente de condensación básico, por ejemplo, trietilamina ó piridina, en caso necesario a temperatura más elevada. Se recomienda especialmente la metilación con ioduro metílico, en alcohol amílico/carbonato sódico a temperatura de ebullición, así como la acilación mediante un anhídrido de ácido de alcano inferior a 50 - 150° o mediante un cloruro de alcancilo inferior en piridina o piridina/trietilamina a temperaturas entre -20 y +100°C.

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

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 o como mezcla de los mismos, por ejemplo, como isómeros con respecto a la orientación de X, además, según el número de los átomos de carbono asimétricos, como isómeros ópticos puros, tales como antípodas o como mezcla de isómeros, tales como racematos, mezclas de diastereoisómeros o 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-quí-

micas de los componentes, en forma conocida, en los isómeros puros, diastereómeros o racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

5. Los racematos obtenidos se pueden descomponer además, según métodos conocidos en los antípodos ópticos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción de un producto final ácido con una base ópticamente activa formador de sales con el ácido racémico y separación de las sales obtenidas de esta 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.

10. 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.

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

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

25. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas que faltan, o un producto de partida se emplea en forma de una sal y/o racemato o bien antípoda, o se forma especialmente bajo las condicio-
- 30.

nes de reacción

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

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

5.



donde Ph y X tienen los significados indicados y R'' significa nitro o un grupo amino acilado diferente del grupo de fórmula RCONR₃-, 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 amoníaco acuoso en amino primario, o un grupo amino R'' acilado por hidrólisis

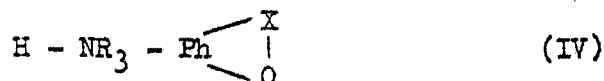
10.

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 -NHR₃. El amino primario formado primeramente se puede alquilar fácilmente, por ejemplo, con un haluro de alquilo inferior, a -NHR₃.

15.

20.

Los compuestos de fórmula



o una sal de adición de ácido del mismo, así obtenidos se hacen reaccionar entonces con un ácido correspondiente, por ejemplo, de fórmula Y-C(=O)-OH (V) o un derivado funcional del mismo y, en caso dado, un compuesto así obtenido se transforma en otro compuesto de fórmula II.

25.

30.

Los derivados funcionales de los ácidos de fórmula (Va) o bien (Vb) son, ante todo, un grupo carboxi esterificado,

- amidado o anhídrido, tal como alcoxi inferior-carbonilo, carbamilo en caso dado sustituido, por ejemplo, carbamilo o imidazolil-1-carbonilo, o halogenocarbonilo, por ejemplo, cloro- ó bromo-carbonilo, o derivados de ácido conteniendo un grupo de fórmula $-\text{CON}_3$ ó $\text{CON}_2^{\oplus} \text{Hal}^{\ominus}$. Como ejemplos para ácidos de fórmula Va ó bien Vb y sus derivados funcionales sean mencionados especialmente: Como ácidos de fórmula V y sus derivados funcionales: el ácido oxálico, los oxalilhaluros, tales como cloruro oxalílico o bromuro oxalílico, los ésteres de alquilo inferior de ácido trialcoxi inferior- y dihalógenoalcoxi inferior-acético, tales como oxalato de tetraetilo o diclorooxalato de dietilo, ésteres de iminodialquilo de ácido oxálico, tales como oxalato de mono- o diiminodietilo, amidinas de ácido oxálico, tales como N-alquilo inferior-oxalamidina, ésteres de ditioalquilo inferior de ácido oxálico, tales como oxalato de dimetilo, cloruro cianoformílico o cianógeno y como ácidos de fórmula Vb y sus derivados funcionales, el ácido glicólico y sus ésteres de alquilo inferior, o bien el correspondiente láctida, halogenoacetanhídridos, tales como anhídrido cloroacético o cloruro cloroacético.

- La reacción de los compuestos de fórmula II con ácido de fórmula Va o bien Vb y sus derivados se puede efectuar en forma usual, por ejemplo, en presencia de un aceptor de agua, tal como de un anhídrido de ácido, por ejemplo, pentóxido de fósforo, o de dicitclohexilcarbodiimida, o de un agente de condensación, por ejemplo, ácido o básico, tal como de un ácido mineral, por ejemplo, de ácido clorhídrico o de un hidróxido o carbonato de metal alcalino, por ejemplo, de hidróxido sódico o potásico, o de una base orgánica de nitrógeno, por ejemplo, de trietilamino o piridina. En la reacción con un anhídrido de

5. ácido, tal como cloruro de ácido, se emplea preferentemente una base de nitrógeno orgánica como agente de condensación. La reacción con ácidos carboxílicos se efectúa preferentemente en presencia de un aceptor de agua. En caso necesario se trabaja en cada caso en un disolvente inerte, a temperatura normal o bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en la zona de temperaturas de unos 0°C hasta unos 100°C, en un recipiente cerrado y/o bajo un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno.

10. Los compuestos obtenidos, donde Y es un grupo carboxi o hidroximetilo funcionalmente modificado, se pueden en caso de hidrolizar a continuación a los compuestos de fórmula II, donde Y significa carboxi o bien hidroximetilo.

15. Los grupos oxalo funcionalmente modificados que llevan como grupo carboxi, funcionalmente modificado una agrupación iminoéter se pueden obtener, partiendo del correspondiente compuesto cianocarbonilo por reacción con el correspondiente alcohol, por ejemplo, aminoalcohol inferior.

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 invención se trata de aquellos que están destinados para la aplicación topical o local, así como administración enteral, tal como oral o rectal, así como administración parenteral a seres de sangre caliente o para su inhalación y que contienen la sustan-

5. cia 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 de una mezcla obtenida y elaborando la mezcla o bien el granulado, si es deseable o necesario después de agregar agentes auxiliares adecuados, a tabletas o 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, polivi-

25.

30.

- nilpirrolidona transversalmente reticulada, agar, ácido alginico o 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 o las sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol. Los núcleos de grageas se dotan de revestimientos adecuados, en caso dado, resistentes a los jugos gástricos, empleándose, entre otros, soluciones de azúcar concentradas que, en caso dado, contienen goma arábrica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas en disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes o, para la preparación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celulosa acética o ftalato de celulosa hidroxipropilmetilica. A las tabletas o a los revestimientos de grageas se le pueden agregar colorantes o pigmentos, por ejemplo, para identificar o caracterizar las distintas dosis 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 o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener la sustancia activa en forma de un granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como lactosa, aglutinantes tales como fécula y/o lubricantes, tales como talco 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 alcoholes 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 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 sustancias elevadoras de la viscosidad, por ejemplo, celulosa carboximetilica sódica, sorbita y/ó 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/ó 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/ó 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.
- 5.
10. 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
15. 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 esteril, para el tratamiento de la nariz, polvos, aerosoles y sprays (similar a lo arriba descrito para el tratamiento de las vías respiratorias),
20. 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 bosa que contienen la sustancia activa en una masa formada por lo general de azúcar y goma arábica ó tragacanta, a la que se le puede
25. 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.
30. 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.

5. 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

10. 3,5 g de 7-cloroacetilamino-4-metil-cumarina se suspenden en una solución de 0,25 g de sodio en 50 cc de metanol y se calienta durante 24 horas al reflujo bajo agitación. Se evapora hasta sequedad, el residuo se agita con agua, se filtra y se recrystaliza en acetona. Se obtiene la 7-metoxiacetilamino-4-metil-cumarina del p.f. 168 - 171°.

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

20. 17,5 g de 7-amino-4-metil-cumarina se suspenden en una mezcla de 200 cc de dimetilformamida y 11,1 g de trietilamina. Después se gotean bajo agitación y enfriando con hielo 12,4 g de cloruro cloroacetílico. Se sigue agitando durante 4,5 horas a temperatura ambiente, se vierte sobre 1000 cc de agua de hielo y se filtra. La 7-cloroacetilamino-4-metil-cumarina en bruto se recrystaliza en una mezcla de 400 cc de dimetilformamida y 200 cc de metanol y funde entonces a 277 - 278°.

Ejemplo 2

25. 2,9 g de N-etil-7-cloroxalilamino-4-metil-cumarina se agita en una solución de 2,3 g de sodio en 30 cc de metanol durante 14 horas a temperatura ambiente. La solución formada se evapora bajo presión más reducida, el residuo se agita con agua de hielo, se separa por filtración y se recrystaliza en metanol.
30. Se obtiene la N-etil-7-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina del

p.f. 136 - 138°.

El producto de partida se puede obtener, por ejemplo, de la manera siguiente:

5. A una solución de 44,5 g de cloruro oxalílico en 400 cc de tolueno se agrega lentamente una solución caliente de 20,3 g de 7-etilamino-4-metil-cumarina en 1000 cc de tolueno, se sigue agitando durante 16 horas, se concentra bajo presión más reducida, se filtra y se recristaliza en tolueno. Se obtiene la N-etil-7-cloroxalilamino-4-metil-cumarina del p.f. 117 - 120°.

10. Ejemplo 3

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

15. 4,6-dimetil-7-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 222-225°,
8-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina,
7-metoxioxalilamino-3-fenil-cumarina, p.f. 250-252°,
7-metoxioxalilamino-3-(3-piridil)-cumarina,
4-hidroxi-7-metoxioxalilamino-cumarina,
6-metoxi-7-metoxioxalilamino-cumarina,
20. 6-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 239-241°,
6-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina,
3-acetil-7-metoxioxalilamino-cumarina,
3,4-dimetil-7-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 258-260°,
2,3-dimetil-6-metoxioxalilamino-cloromoma, p.f. 242-244°,
25. 7-metoxioxalilamino-3-metil-flavona, p.f. 239°,
6-cloro-8-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina,
4,6-dimetil-8-metoxioxalilamino-cumarina,
4,5-dimetil-8-metoxioxalilamino-cumarina,
3-acetil-4-hidroxi-7-metoxioxalil-amino-cumarina, p.f. 205 -
30. 206°.

- 6-metoxi-5-metoxioxalilamino-cumarina,
3,4-dimetil-7-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 218-220°,
7-metoxioxalilamino-N,4-dimetil-cumarina, p.f. 164-165°,
7-metoxi-8-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 228-229°,
5. 7-hidroxi-6-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. más de 270°,
7-metoxioxalilamino-3,4-tetrametilen-cumarina, p.f. 231-232°,
2,3-dimetil-7-metoxioxalilamino-4-oxo-4H-1-benzopirano, p.f.
228-229°,
6-metoxioxalilamino-3-(2-piridil)-cumarina, p.f. 240-242°,
10. 6-metoxioxalilamino-4-oxo-4H-1-benzopirano,
6-metoxioxalilamino-2-metil-4-oxo-4H-1-benzopirano,
8-metoxioxalilamino-3-(2-piridil)-cumarina,
8-metoxioxalilamino-cumarina, p.f. 222-223°,
5-metoxioxalilamino-cumarina,
15. 6-metoxi-5-metoxioxalilamino-4-metil-cumarina,
7-metoxioxalilamino-cumarina, y
4-hidroxi-6-metoxioxalilamino-cumarina.

Ejemplo 4

20. Tabletas, conteniendo 0,1 g de 7-metoxioxalil-amino-4-metil-cumarina, se preparan de la manera siguiente:

Composición (para 1000 tabletas):

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

30. La 7-metoxioxalil-amino-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 tamíz. 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 este engrudo hasta que se halla formado una masa débilmente plástica. La masa plástica se impulsa a través de un tamíz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco se vuelve a pasar a través de un tamíz. 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 a 3.

Ejemplo 5

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

Composición

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

Preparación

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 conser-

vacación. 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.

5. En forma análoga se pueden preparar también soluciones de inhalación al 2 % conteniendo uno de los compuestos del ejemplo 1 a 3 como sustancia activa.

Ejemplo 6

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

Composición

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

Preparación

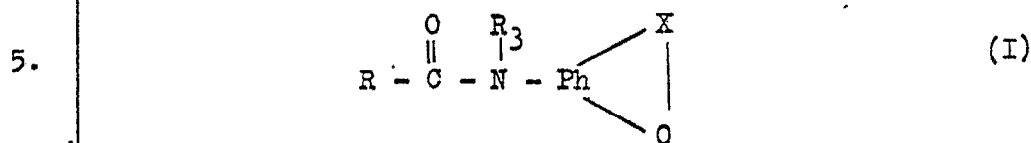
20. La sustancia activa y la lactosa se mezclan íntimamente. El polvo obtenido es entonces tamizado y se llena en porciones de cada vez 50 mg en 1000 cápsulas de gelatina.

25. En forma análoga se pueden preparar también cápsulas de insuflación conteniendo cada vez un compuesto que se obtiene según uno de los ejemplos 1 a 3.

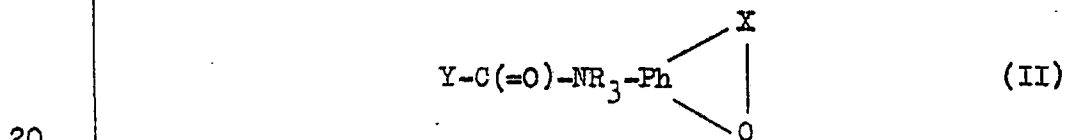
25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

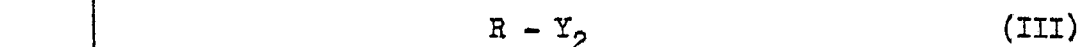
1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del benzopirano, de fórmula general:



donde R significa carboxi esterificado, Ph significa 1,2-fenileno conteniendo el grupo R-CO-NR₃-, en caso dado sustituido, X significa un grupo de fórmula -CO-CR₁=CR₂-, donde R₁ y R₂ independientes entre sí, significan hidrógeno, acilo o un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, en caso dado heteroanálogo, o juntos significan alquileno inferior de 3 a 5 miembros y R₂ puede ser hidroxilo, en caso dado esterificado o esterificado con un ácido carboxílico orgánico y R₃ significa hidrógeno o alquilo inferior, en forma libre o en forma de sal, caracterizado porque un compuesto de fórmula:



donde Y significa un grupo de fórmula -C(=O)-Y₁ ó -CH₂-Y₁, se hace reaccionar a presión normal y a unos 0 hasta 150°C con un compuesto de fórmula:



donde uno de los restos Y₁ e Y₂ significa hidroxilo, en caso dado presente en forma de sal, y el otro significa hidroxilo, en caso dado funcionalmente modificado, capaz de reacción, y, si se desea, 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

30.

en una sal.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de compuestos de fórmulas II y III donde uno de los restos Y_1 e Y_2 significa hidroxilo, en caso dado presente en forma de sal, y el otro significa halógeno.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de compuestos de fórmulas II y III, donde Y_1 e Y_2 significan hidroxilo.

10. 4ª.- 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 intermedio y se realizan las etapas que faltan o un producto de partida se emplea en forma de una sal y/o racemato o bien antípoda o se forma bajo las condiciones de reacción.

15. 5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque en un compuesto obtenido de fórmula I el hidroxilo R_2 se transforma en hidroxilo eterado.

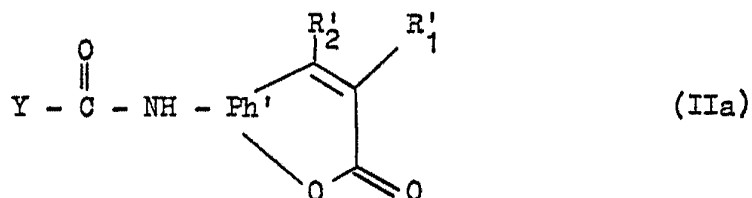
20. 6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmulas generales II y III, donde R significa un resto de carácter alifático o aromático, Ph significa el grupo 1,2-fenilo con teniendo $R-CO-NR_3-$, en caso dado sustituido, X significa un grupo $-CO-CR_1=CR_2-$, donde R_1 y R_2 significan independientes entre sí, hidrógeno, alcanilo inferior, benzoilo, carboxilo, en caso
25. 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_2 puede significar hidroxilo, también en caso dado esterificado por un
30. alcohol inferior o esterificado con un ácido alcano inferior-car

- boxílico, y R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior, donde como sustituyentes de grupos aromáticos o heteroaromáticos entran en consideración, en cada caso, ante todo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxí y trifluormetilo, e
5. Y_1 e Y_2 tienen los significados indicados en una de las reivindicaciones 1 a 3.

- 7^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmulas generales II y III, donde R significa un resto alquilo inferior carboxi esterificado o hidroximetilo eterado con un alcohol en caso dado sustituido por fenilo, en caso dado sustituido, o un resto fenilo, en caso dado sustituido, 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 ,
10. independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior, carboxi, en caso dado esterificado por un alcohol inferior, alquilo inferior, en caso dado sustituido por fenilo, a su vez puede estar sustituido, o fenilo, en caso dado sustituido, o heteroarilo de 5 a 6 miembros, conteniendo un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre, o juntos tri-, tetra- o penta-
15. metileno y R_2 también puede significar hidroxí, en caso dado eterado con un alcohol inferior, o esterificado con un ácido alcohol inferior-carboxílico, y R_3 significa hidrógeno o alquilo inferior, donde como sustituyentes entran en consideración fenilo, fenol, 1,2-fenileno, Ph y heteroarilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxí y trifluormetilo, y donde Y_1 e
20. Y_2 tienen los significados indicados en una de las reivindicaciones 1 a 3, donde R_3 es hidrógeno y como sustituyentes entran en consideración fenilo, fenol, 1,2-fenileno Ph y heteroarilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo.
25. alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y trifluormetilo.
- 30.

8^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmula general

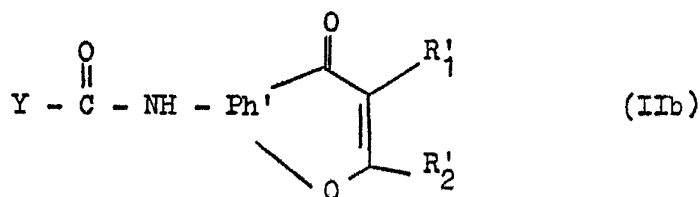
5.



10. y III donde R significa alquilo inferior ó fenil-alquilo inferior en caso dado sustituido en la parte fenilo como indicado a continuación, Ph' significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo Y-CO-NH-, adicionalmente sustituido en caso dado como indicado a continuación, R₁' significa hidrógeno, alcancilo inferior, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, alquilo inferior o fenilo
15. en caso dado sustituido como indicado a continuación o piridilo y R₂' tiene uno de los significados indicados para R₁' o representa hidroxí, alcoxi inferior o alcanciloxi inferior, donde como sustituyente del fenilalcoxi inferior-carbonilo R' sustituido entran en consideración 1,2-fenileno Ph', adicionalmente sustituido y del fenilo sustituido y piridilo R₁ y/o R₂ alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxí y trifluor-
20. metilo, y Y₁ e Y₂ tienen los significados indicados en una de las reivindicaciones 1 a 3.

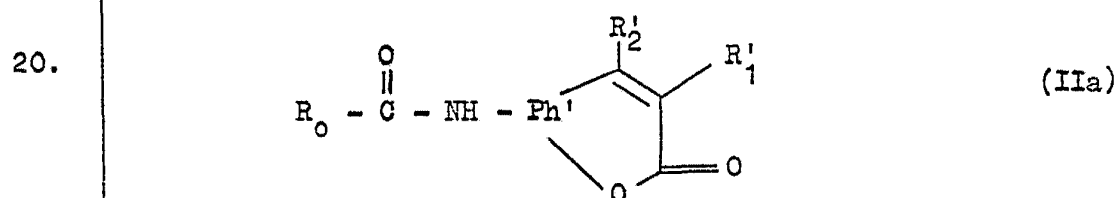
25. 9^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmula general IIb:

30.



- y III donde R significa alquilo inferior ó fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituido en la parte fenilo como indicado a continuación, Ph' significa 1,2-fenileno, conteniendo el grupo R₀-CO-NH-, adicionalmente sustituido en caso dado como indicado a continuación, R'₁ significa hidrógeno, alcancilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carboxi, alquilo inferior o fenilo, en caso dado sustituido como indicado a continuación o piridilo y R'₂ tiene uno de los significados indicados para R'₁ o representa hidroxí, alcoxi inferior o alcanciloxi inferior, donde como
5. sustituyentes del fenilalcoxi inferior-carbonilo R' sustituido entran en consideración 1,2-fenileno Ph', adicionalmente sustituido y del fenilo sustituido y piridilo R₁ y/o R₂ alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, hidroxí y trifluormetilo, e Y₁ e Y₂ tienen los significados indicados en una de las reivindicaciones 1 a 3.
10. 15.

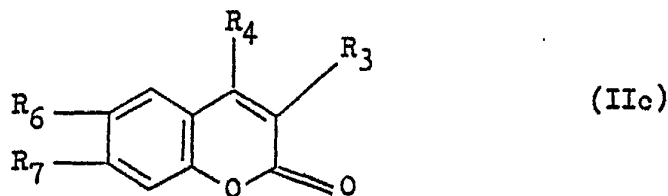
10^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmulas generales IIa:



- y III donde R significa alquilo inferior con hasta 5 átomos de carbono ó α- ó β-fenilalquilo inferior con hasta 11 átomos de carbono, Ph' significa 1,2-fenileno conteniendo el grupo R₀-CO-NH-, sustituido en una de las posiciones libres en caso dado por alquilo inferior o alcoxi inferior, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, o halógeno, R'₁ significa hidrógeno, alquilo inferior o alcancilo inferior, en cada caso con hasta 4 átomos
25. 30.

de carbono, fenilo o piridilo, y R_2' tiene uno de los significados indicados para R_1' o representa hidroxilo o alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, e Y_1 e Y_2 tienen los significados indicados en una de las reivindicaciones 1 a 3.

5. 11^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se parte de los compuestos de fórmulas IIc:



10.

donde uno de los restos R_6 y R_7 significa un grupo de fórmula $Y-C(=O)-NH$ y III donde R significa alcoxi inferior con hasta 5 átomos de carbono y el otro significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono y R_3 y R_4 significan hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, en forma libre o en forma de sal, e Y_1 e Y_2 tienen los significados indicados en una de las reivindicaciones 1 a 3.

15. 12^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se parte de una 4-metil-7- Y_1 -carbonilamino-cumarina y de un compuesto de fórmula III, donde R significa metilo, teniendo Y_1 e Y_2 los significados indicados en una de las reivindicaciones 1 a 3.

25. 13^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque se parte de una 4,6-dimetil-7- Y_1 -carbonilamino-cumarina y de un compuesto de fórmula III, donde R significa metilo, teniendo Y_1 e Y_2 los significados indicados en una de las reivindicaciones 1 a 3.

30. 14^a.- Procedimiento para la obtención de derivados

de benzopirano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

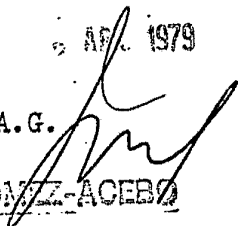
Esta Memoria consta de 36 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid

APR 1979

CIBA-GEIGY A.G.


GONZALEZ-ACEBO