CH 637 389 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 311/04

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) 637 389

(21) Gesuchsnummer: 4246/82

(62) Teilgesuch von: 10500/77

(22) Anmeldungsdatum: 29.08.1977

(30) Priorität(en): 31.08.1976 LU 75688

(24) Patent erteilt: 29.07.1983

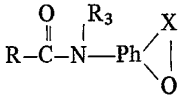
(45) Patentschrift veröffentlicht: 29.07.1983

(73) Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

(72) Erfinder:
Dr. Pier Giorgio Ferrini, Binningen

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Benzopyranderivate.

(57) Verfahren zur Herstellung neuer Benzopyranderivate der allgemeinen Formel



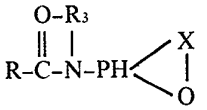
(I),

worin R gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy bedeutet. Ph die Gruppe R-CO-NR_3- enthaltendes, gegebenenfalls zusätzlich substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe der Formel -CO-CR_1=CR_2- bedeutet, in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest bedeuten und R_2 auch gegebenenfalls verätherter oder mit einer organischen Carbonsäure verestertes Hydroxy bedeutet, wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 Wasserstoff bedeutet, und R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform; indem man in einer entsprechenden Ausgangsverbindung eine Acylgruppe R_1 oder R_2 durch Wasserstoff ersetzt.

Die Verbindungen der Formel I weisen ausgeprägte antiallergische Aktivität auf.

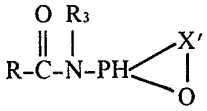
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Benzopyranderivate der allgemeinen Formel



(I),

worin R gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy bedeutet, Ph die Gruppe R-CO-NR3- enthaltendes, gegebenenfalls zusätzlich substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe der Formel -CO-CR1=CR2- bedeutet, in der R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest bedeuten und R2 auch gegebenenfalls veräthertes oder mit einer organischen Carbonsäure verestertes Hydroxy bedeutet, wobei mindestens einer der Reste R1 und R2 Wasserstoff bedeutet, und R3 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der allgemeinen Formel

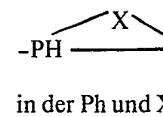


(I'),

worin X' eine Gruppe der Formel -CO-CR1° = CR2°- bedeutet, in der einer der Reste R1° und R2° eine Acylgruppe darstellt und der andere die für R1 bzw. R2 angegebene Bedeutung hat, oder einem Salz davon die Acylgruppe durch Wasserstoff ersetzt und gegebenenfalls eine erhaltene salzbildende Verbindung der Formel (I) in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung der Formel (I) überführt.

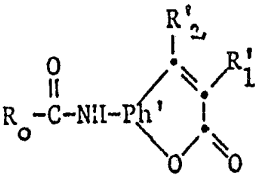
2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R Carboxy, mit einem aliphatischen oder aromatischen Alkohol verestertes Carboxy oder gegebenenfalls durch mindestens einen gegebenenfalls substituierten oder ein Heteroatom aufweisenden aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Arylrest substituiertes Carbamyl bedeutet, Ph die Gruppe R-CO-NR3- enthaltendes, gegebenenfalls substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe -CO-CR1=CR2- bedeutet, in der R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder aromatischen Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest bedeuten und R2 auch gegebenenfalls mit einem Niederalkanol veräthertes oder mit einer Niederalkancarbonsäure verestertes Hydroxy bedeuten kann, wobei mindestens einer der Reste R1 und R2 Wasserstoff bedeutet, und R3 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, wobei als Substituenten von aromatischen oder heteroaromatischen Gruppen jeweils vor allem Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor, Hydroxy und Trifluormethyl in Betracht kommen, in freier Form oder in Salzform, herstellt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R Carboxy, mit einem gegebenenfalls durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl substituierten Niederalkanol oder einem gegebenenfalls substituierten Phenol verestertes Carboxy oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl, eine Gruppe



in der Ph und X die nachstehenden Bedeutungen haben, mono- oder durch Niederalkyl oder gegebenenfalls ein Heteroatom aufweisendes Niederalkylen disubstituiertes Carbamyl bedeutet, Ph die Gruppe R-CO-NR3- enthaltendes, gegebenenfalls substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe -CO-CR1=CR2- bedeutet, in der R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl, das seinerseits substituiert sein kann, substituiertes Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges, ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom aufweisendes Heteroaryl darstellen und R2 auch gegebenenfalls mit einem Niederalkanol veräthertes oder mit einer Niederalkancarbonsäure verestertes Hydroxy bedeuten kann, wobei mindestens einer der Reste R1 und R2 Wasserstoff bedeutet, und R3 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, wobei als Substituenten von Phenyl, Phenol, 1,2-Phenylen Ph und Heteroaryl Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Hydroxy und Trifluormethyl in Betracht kommen, in freier Form oder in Salzform, herstellt.

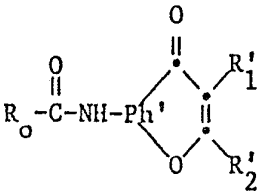
4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



(Ia),

worin jeweils Ro Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, im Phenylteil gegebenenfalls wie nachstehend angegeben substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes oder durch Tetra- oder Pentamethylen bzw. 3-Oxa-, 3-Aza- oder 3-Thiapentamethylen disubstituiertes Carbamyl bedeutet, Ph' die Gruppe Ro-CO-NH- enthaltendes, zusätzlich gegebenenfalls wie nachstehend angegeben, substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, R'1 Wasserstoff, Niederalkyl oder gegebenenfalls wie nachstehend angegeben substituiertes Phenyl oder Pyridyl bedeutet, und R'2 eine der für R'1 angegebenen Bedeutungen hat oder Hydroxy oder Niederalkoxy bedeutet, wobei mindestens einer der Reste R'1 und R'2 Wasserstoff bedeutet und als Substituenten von substituiertem Phenylniederalkoxycarbonyl Ro, zusätzlich substituiertem 1,2-Phenylen Ph' und von substituiertem Phenyl und Pyridyl R'1 und/oder R'2 Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Hydroxy und Trifluormethyl in Betracht kommen, jeweils in freier Form oder in Salzform, herstellt.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel Ib



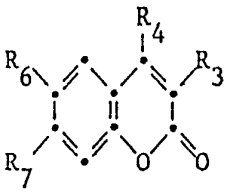
(Ib),

worin jeweils Ro Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, im Phenylteil gegebenenfalls wie nachstehend angegeben substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes oder durch Tetra-

oder Pentamethylen bzw. 3-Oxa-, 3-Aza- oder 3-Thiapentamethylen disubstituiertes Carbamyl bedeutet, Ph' die Gruppe R_o-CO-NH- enthaltendes, zusätzlich gegebenenfalls wie nachstehend angegeben, substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, R_1' Wasserstoff, Niederalkyl oder gegebenenfalls wie nachstehend angegeben substituiertes Phenyl oder Pyridyl bedeutet, und R_2' eine der für R_1' angegebenen Bedeutungen hat oder Hydroxy oder Niederalkoxy bedeutet, wobei mindestens einer der Reste R_1' und R_2' Wasserstoff bedeutet und als Substituenten von substituiertem Phenylniederalkoxycarbonyl R_o, zusätzlich substituiertem 1,2-Phenylen Ph' und von substituiertem Phenyl und Pyridyl R_1' und/oder R_2' Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Hydroxy und Trifluormethyl in Betracht kommen, jeweils in freier Form oder in Salzform herstellt.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der im Patentanspruch 4 definierten allgemeinen Formel Ia, worin R_o Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl mit bis zu 5 C-Atomen oder α- oder β-Phenylniederalkoxycarbonyl mit bis zu 11 C-Atomen bedeutet, Ph' die in 4- oder 5-Stellung gebundene Gruppe R_o-CO-NH enthaltendes, in einer der freien Stellungen gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Niederalkoxy mit jeweils bis zu 4 C-Atomen, Hydroxy oder Halogen substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, R_1' Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl oder Pyridyl ist, und R_2' eine der für R_1' angegebenen Bedeutungen hat oder Hydroxy oder Niederalkoxy mit bis zu 4 C-Atomen bedeutet, wobei mindestens einer der Reste R_1' und R_2' Wasserstoff bedeutet, in freier Form oder in Salzform, herstellt.

7. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel Ic

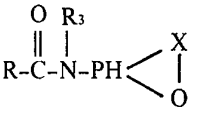


(Ic),

worin einer der Reste R_6 und R_7 eine Gruppe der Formel R_o'-CO-NH-, in der R_o' Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl mit bis zu 5 C-Atomen darstellt und der andere Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 C-Atomen darstellt, und R_3 und R_4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 C-Atomen bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R_3 und R_4 Wasserstoff bedeutet, in freier Form oder in Salzform, herstellt.

8. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Methyl-7-oxaloamino-cumarin oder ein Salz davon herstellt.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer Benzopyranderivate der allgemeinen Formel



(I),

worin R gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy bedeutet, Ph die Gruppe R-CO-NR_3- enthaltendes, gegebenenfalls zusätzlich substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe der Formel -CO-CR_1=CR_2- bedeutet, in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest bedeuten und R_2 auch gegebenenfalls veräthertes oder mit einer organischen Carbonsäure verestertes Hydroxy bedeutet, wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 Wasserstoff bedeutet und R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

Verestertes Carboxy ist beispielsweise mit einem gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Alkohol verestertes Carboxy.

Ein aliphatischer Alkohol ist ein Alkohol, dessen mit der Hydroxygruppe verbundenes C-Atom nicht Glied eines aromatischen Systems ist, beispielsweise ein gegebenenfalls durch gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl, z.B. gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Pyridyl, substituierter aliphatischer Alkohol, als welcher z.B. ein Niederalkanol in Betracht kommt, oder ein cycloaliphatischer Alkohol, z.B. ein 5- bis 8-gliedriges Cycloalkanol. Als Beispiele für mit einem gegebenenfalls substituierten aliphatischen Alkohol verestertes Carboxy seien genannt: Niederalkoxycarbonyl, z.B. Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und Butoxycarbonyl, im Phenylteil gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxy-, vor allem α- und β-Phenylniederalkoxycarbonyl, wobei als gegebenenfalls substituiertes Phenyl und als Niederalkoxy insbesondere die nachstehend genannten in Betracht kommen, z.B. Benzyloxy- und α- sowie β-Phenäthoxycarbonyl, und 5- bis 8-gliedriges Cycloalkoxycarbonyl, z.B. Cyclopentyloxy-, Cyclohexyloxy- und Cycloheptyloxycarbonyl.

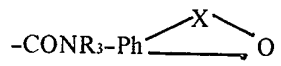
Ein aromatischer Alkohol ist ein Alkohol, dessen mit der Hydroxygruppe verbundenes C-Atom Glied eines carbocyclischen oder heterocyclischen aromatischen Systems ist, beispielsweise ein im Phenylteil gegebenenfalls substituiertes Phenol oder ein durch Niederalkyl, wie Methyl, oder Niederalkoxy, wie Methoxy, substituiertes Hydroxypyridin. Als Beispiele für mit einem gegebenenfalls substituierten aromatischen Alkohol verestertes Carboxy seien genannt: Phenoxy-, Tolyloxy-, Anisyloxy- und Chlorphenoxycarbonyl, sowie 2-, 3-, 4-Pyridyloxycarbonyl.

Amidiertes Carboxy weist als Aminogruppe beispielsweise eine freie oder eine durch mindestens einen gegebenenfalls substituierten, gegebenenfalls ein Heteroatom enthaltenden aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten Arylrest substituierte Aminogruppe auf.

In einem gegebenenfalls substituierten, gegebenenfalls ein Heteroatom enthaltenden aliphatischen Kohlenwasserstoffrest geht die freie Valenz von einem nichtaromatischen C-Atom aus. Ein solcher Rest ist beispielsweise Niederalkyl oder Niederalkenyl, das durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Naphthyl substituiert sein kann, oder z.B. 5- bis 8-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, oder gegebenenfalls niederalkyliertes, z.B. methyliertes, gegebenenfalls monooxa-, -aza- oder -thianaloges 4- bis 7-gliedriges Alkylen, beispielsweise Tetra- oder Pentamethylen oder 3-Oxa-, 3-Aza- oder 3-Thiapentamethylen. Als Beispiele für durch mindestens einen solchen Rest substituiertes Carbamyl seien genannt: Mono- oder Diniederalkylcarbamyl, wie N-Methyl-, N,N-Diäthylcarbamyl, im Phenylteil gegebenenfalls wie nachstehend angegeben substituiertes Phenylniederalkylcarbamoyl, wie N-Benzyl- oder N-(1- oder 2-Phenäthyl)-carbamyl oder Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Piperazino- oder 4-Niederalkyl-, z.B. 4-Methyl-piperazinocarbonyl.

Ein gegebenenfalls substituierter Arylrest ist beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Naphthyl oder gegebenenfalls wie nachstehend angegeben und/oder an zwei benachbarten Ringatome durch eine Gruppe -OX- der angegebenen

Bedeutung substituiertes Phenyl. Durch einen solchen Rest substituierte Carbamylgruppen sind beispielsweise N-Phenyl-, N-Tolyl-, N-Anisyl-, N-Chlorphenyl- und N-Naphthylcarbamyl sowie Gruppen der Formel



zu nennen.

Die Gruppe R-CO-NR3- enthaltendes 1,2-Phenylen Ph kann ausser dieser Gruppe noch mindestens einen, z.B. einen oder zwei, weitere Substituenten, als welche beispielsweise Niederalkyl, wie die nachstehend genannten, z.B. Methyl, Niederalkoxy, wie die nachstehenden, z.B. Methoxy, Halogene, wie die nachstehenden, z.B. Chlor, und Trifluormethyl in Betracht kommen, aufweisen.

Acyl ist beispielsweise von einer organischen Carbonsäure oder von der gegebenenfalls partiell veresterten oder amidierten Kohlensäure abgeleitetes Acyl.

Von einer Carbonsäure abgeleitetes Acyl ist beispielsweise Niederalkanoyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzoyl, beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Benzoyl.

Von der gegebenenfalls partiell veresterten oder amidierten Kohlensäure abgeleitetes Acyl ist beispielsweise gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxyl, wie freies oder wie vorstehend angegeben verestertes oder amidiertes Carboxy, z.B. Carboxy, Methoxy- oder Äthoxycarbonyl oder Carbamyl.

Gegebenenfalls veräthertes Hydroxy ist beispielsweise gegebenenfalls mit einem Niederalkanol oder einem gegebenenfalls substituierten Phenol veräthertes Hydroxy, d.h. Hydroxy, Niederalkoxy oder gegebenenfalls substituiertes Phenoxy, beispielsweise Hydroxy, Methoxy, Äthoxy oder Phenoxy.

Gegebenenfalls mit einer Carbonsäure verestertes Hydroxy ist beispielsweise gegebenenfalls mit einer Niederalkancarbonsäure oder einer gegebenenfalls substituierten Benzoesäure verestertes Hydroxy, d.h. Hydroxy, Niederalkanoyloxy oder gegebenenfalls substituiertes Benzoyloxy, insbesondere Acetoxy, Propionyloxy oder Benzoyloxy.

Ein gegebenenfalls substituierter Kohlenwasserstoffrest ist beispielsweise ein gegebenenfalls substituierter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest.

In einem gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest geht die freie Valenz von einem nichtaromatischen C-Atom aus.

Ein solcher Rest ist beispielsweise ein gegebenenfalls durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl substituierter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, z.B. Niederalkylrest, ein cycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Adamantyl oder monocyclisches 5- bis 8-gliedriges Cycloalkyl oder Cycloalkenyl, z.B. 1-Cycloalkenyl. Als Beispiele für solche Reste sind insbesondere zu nennen: Methyl, Äthyl, Isopropyl und Butyle, Benzyl und Methyl-, Methoxy- und Chlorbenzyle, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1-Cyclohexenyl, Cycloheptyl und 1-Cycloheptenyl.

Ein gegebenenfalls substituierter Heteroarylrest weist beispielsweise 5 oder 6 Ringglieder und bis zu 2 Heteroatome, wie Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom auf und ist beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl, wie eines der nachstehenden, oder ein 5- oder 6-gliedriger, ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom aufweisender Heteroarylrest, wie beispielsweise einer der nachstehenden. Beispiele sind vor allem gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy oder Chlor substituiertes Phenyl oder Pyridyl.

Vor- und nachstehend gilt:

Gegebenenfalls substituiertes Phenyl und Naphthyl sowie Phenyl in gegebenenfalls substituiertem Benzoyl, Benzoyloxy und aromatischen Alkoholen ist beispielsweise gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. ein- oder zweifach, substituiertes Phenyl oder Naphthyl, wobei als Substituenten vor allem Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogene, z.B. die nachstehend genannten, Hydroxy sowie Trifluormethyl in Betracht kommen, wie Phenyl, Naphthyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Anisyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl oder 2,4-, 3,5- oder 2,6-Dichlorphenyl.

Gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und solches in heteroaromatischen Alkoholen weist vorzugsweise 5 oder 6 Ringglieder und als Heteroatom(e) bis zu zwei Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatome auf und ist beispielsweise gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiertes Pyridyl, Thienyl oder Furyl, wobei als Substituenten Niederalkyl, Niederalkoxy und Halogene, vor allem jeweils die nachstehend genannten in Betracht kommen, wie Pyridyl-2, -3 oder -4, 6-Methylpyridyl-2, 6-Methoxypyridyl-2- oder 3-Thienyl.

Niederalkyl enthält beispielsweise bis zu 7, vor allem bis zu 4, C-Atome und kann geradkettig oder verzweigt sowie in beliebiger Stellung gebunden sein, wie Methyl, Äthyl, Propyl oder n-Butyl oder ferner Isopropyl, sek.- oder iso-Butyl.

Niederalkoxy sowie solches in Niederalkoxycarbonyl weist beispielsweise bis zu 7, vor allem bis zu 4, C-Atome auf und kann geradkettig oder verzweigt sowie in beliebiger Stellung gebunden sein, wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy oder Amyloxy.

Niederalkanoyl sowie solches in Niederalkanoyloxy enthält beispielsweise bis zu 7, vor allem bis zu 4, C-Atome und kann geradkettig oder verzweigt sein, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Isobutyryl.

Halogen ist beispielsweise Halogen bis und mit Atomnummer 35, wie Fluor, Chlor oder Brom.

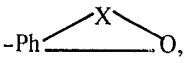
Salze von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R für Carboxy steht, sind Salze mit Basen, in erster Linie entsprechende pharmazeutisch verwendbare Salze, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, ferner Ammoniumsalze mit Ammoniak oder Aminen, wie Niederalkyl- oder Hydroxyniederalkylaminen, z.B. Trimethylamin, Triäthylamin oder Di- oder Tri-(2-hydroxyäthyl)-amin.

Die neuen Verbindungen zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere weisen sie antiallergische Wirkungen auf, die z.B. an der Ratte in Dosen von etwa 1 bis etwa 100 mg/kg bei oraler Verabreichung im passiven kutanen Anaphylaxie-Test (PCA-Reaktion), der analog der von Goose und Blair, Immunology, Bd. 16, S. 749 (1969) beschriebenen Methode durchgeführt wird, wobei die passive kutane Anaphylaxie nach dem von Ovary, Progr. Allergy, Bd. 5, S. 459 (1958), beschriebenen Verfahren erzeugt wird. Sie bewirken ferner eine Hemmung der immunologisch induzierten Histaminfreisetzung, z.B. aus Peritonealzellen von Nippostrongylus brasiliensis-infestierten Ratten in vitro [vgl. Dukor et al., Intern. Arch. Allergy (1976) im Druck]. Weiterhin sind sie in verschiedenen Bronchokonstriktionsmodellen hochaktiv, wie sich z.B. im Dosisbereich von etwa 1 bis etwa 3 mg/kg i.v. anhand der durch IgE-Antikörper ausgelösten Bronchokonstriktion der Ratte und im Dosenbereich ab etwa 1 mg/kg i.v. anhand der durch IgG-Antikörper induzierten Bronchokonstriktion des Meerschweinchens zeigen lässt. Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen sind deshalb als Hemmer von allergischen Reaktionen, z.B. in der Behandlung und Prophylaxe von allergischen Erkrankungen, wie Asthma, sowohl extrinsic als auch intrinsic Asthma, oder anderen allergischen Erkrankungen, wie Heufieber, Konjunktivitis, Urticaria und Ekzeme verwendbar.

Die Erfindung betrifft in erster Linie ein Verfahren zur

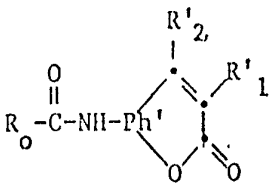
Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R Carboxy, mit einem aliphatischen oder aromatischen Alkohol verestertes Carboxy oder gegebenenfalls durch mindestens einen gegebenenfalls substituierten oder ein Heteroatom aufweisenden aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Arylrest substituiertes Carbamyl bedeutet, Ph die Gruppe R-CO-NR3- enthaltendes, gegebenenfalls substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe -CO-CR1=CR2- bedeutet, in der R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder aromatischen Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest bedeuten und R2 auch gegebenenfalls mit einem Niederalkanol verätherte oder mit einer Niederalkancarbonsäure verestertes Hydroxy bedeuten kann, wobei mindestens einer der Reste R1 und R2 Wasserstoff bedeutet, und R3 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, wobei als Substituenten von aromatischen oder heteroaromatischen Gruppen jeweils vor allem Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor, Hydroxy und Trifluormethyl in Betracht kommen, in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft vor allem ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R Carboxy, mit einem gegebenenfalls durch gegebenenfalls substituiertes Phenyl substituierten Niederalkanol oder einem gegebenenfalls substituierten Phenol verestertes Carboxy oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl, z.B. eine Gruppe



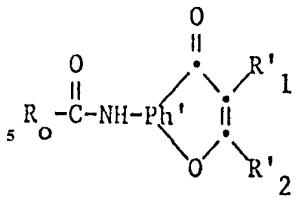
in der Ph und X die nachstehenden Bedeutungen haben, mono- oder durch Niederalkyl oder gegebenenfalls ein Heteroatom aufweisendes Niederalkylen disubstituiertes Carbamyl bedeutet, Ph die Gruppe R-CO-NR3- enthaltendes, gegebenenfalls substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe -CO-CR1=CR2- bedeutet, in der R1 und R2 unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl, das seinerseits substituiert sein kann, substituiertes Niederalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges, ein Stickstoff-, Sauerstoff - oder Schwefelatom aufweisendes Heteroaryl darstellen und R2 auch gegebenenfalls mit einem Niederalkanol, wie Methanol, verätherte oder mit einer Niederalkancarbonsäure, wie Essigsäure, verestertes Hydroxy bedeuten kann, wobei mindestens einer der Reste R1 und R2 Wasserstoff bedeutet und R3 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, wobei als Substituenten von Phenyl, Phenol, 1,2-Phenylen Ph und Heteroaryl Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor, Hydroxy und Trifluormethyl in Betracht kommen, in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von einerseits Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



(Ia),

andererseits Verbindungen der allgemeinen Formel Ib

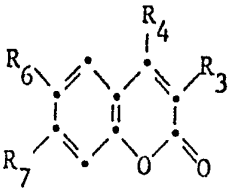


(Ib),

worin jeweils Ro Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Äthoxycarbonyl, im Phenylteil gegebenenfalls wie nachstehend angegeben substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Benzyloxycarbonyl, oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl oder Äthyl, mono- oder disubstituiertes oder durch Tetra- oder Pentamethylen bzw. 3-Oxa-, 3-Aza- oder 3-Thiapentamethylen disubstituiertes Carbamyl bedeutet, Ph' die Gruppe Ro-CO-NH enthaltendes, zusätzlich gegebenenfalls wie nachstehend angegeben, substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, R'1 Wasserstoff, Niederalkyl, wie Methyl, oder gegebenenfalls wie nachstehend angegeben substituiertes Phenyl oder Pyridyl bedeutet und R'2 eine der für R'1 angegebenen Bedeutungen hat oder Hydroxy oder Niederalkoxy, wie Methoxy bedeutet, wobei mindestens eines der Reste R'1 und R'2 Wasserstoff bedeuten und als Substituenten von substituiertem Phenylniederalkoxycarbonyl Ro, zusätzlich substituiertem 1,2-Phenylen Ph' und von substituiertem Phenyl und Pyridyl R'1 und/oder R'2 Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor, Hydroxy und Trifluormethyl in Betracht kommen, jeweils in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie ein Verfahren zur Herstellung von einerseits Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, worin Ro Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl mit bis zu 5 C-Atomen, wie Methoxy- oder Äthoxycarbonyl, oder α- oder β-Phenylniederalkoxycarbonyl mit bis zu 11 C-Atomen bedeutet, Ph' die, beispielsweise in 4- oder 5-Stellung gebundene, Gruppe Ro-CO-NH enthaltendes, in einer der freien Stellungen gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Niederalkoxy mit jeweils bis zu 4 C-Atomen, wie Methyl oder Methoxy, Hydroxy oder Halogen, wie Chlor, substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, R'1 Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl oder Pyridyl ist, und R'2 eine der für R'1 angegebenen Bedeutungen hat oder Hydroxy oder Niederalkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, wie Methoxy, bedeutet, andererseits Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin Ro und Ph' die vorstehenden Bedeutungen haben und R'1 und R'2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl mit bis zu 4 C-Atomen, wie Methyl, oder Phenyl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R'1 und R'2 Wasserstoff bedeutet, jeweils in freier Form oder in Salzform.

Die Erfindung betrifft ganz besonders ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ic

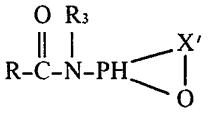


(Ic),

worin einer der Reste R6 und R7 eine Gruppe der Formel R'o-CO-NH-, in der R'o Carboxy oder in zweiter Linie Niederalkoxycarbonyl mit bis zu 5 C-Atomen, wie Methoxy- oder Äthoxycarbonyl, darstellt und der andere Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 C-Atomen darstellt, und R3 und R4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 C-Atomen, wie Methyl, bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R3 und R4 Wasserstoff bedeutet, in freier Form oder in Salzform.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekenn-

zeichnet, dass man in einer Verbindung der allgemeinen Formel



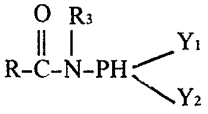
(I'),

worin X eine Gruppe der Formel $CO-CR_1^0=CR_2^0-$ bedeutet, in der einer der Reste R_1^0 und R_2^0 eine Acylgruppe darstellt und der andere die für R_1 bzw. R_2 angegebene Bedeutung hat, oder einem Salz davon, die Acylgruppe durch Wasserstoff ersetzt und gegebenenfalls eine erhaltene salzbildende Verbindung der Formel (I) in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung der Formel (I) überführt.

Eine Acylgruppe R_1^0 bzw. R_2^0 ist beispielsweise Niederalkanoyl oder Carboxy. Niederalkanoyl enthält beispielsweise bis zu 7, vor allem bis zu 4 C-Atome und ist beispielsweise Acetyl, Propionyl oder Butyryl.

Die Umsetzung erfolgt in an sich bekannter Weise, beispielsweise indem man die Niederalkanoylgruppe durch Einwirkung basischer Mittel, wie von Alkalien, z.B. von verdünnter Natronlauge, oder vor allem Sodalösung, vorzugsweise von etwa 5%iger Sodalösung, abspaltet. Die Abspaltung von Carboxy erfolgt in üblicher Weise, z.B. thermisch.

Die Verbindungen der Formel I' können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel



(IV),

worin entweder Y_1 eine Gruppe $-CR_2^0=CR_1^0-Y_3$ bzw. $-CO-CR_1^0=CR_2^0-Y_4$ und Y_2 gegebenenfalls verätherte oder mit einer Carbonsäure verestertes Hydroxy bedeutet, oder Y_1 Wasserstoff und Y_2 eine Gruppe $-O-CR_2^0=CR_1^0-Y_3$ bzw. $-OCO-CR_1^0=CR_2^0-Y_4$ bedeutet, oder Y_1 eine Gruppe $-C(O)Y_5$ und Y_2 eine Gruppe $-O-C(O)-Y_6$ bedeutet, und worin Y_3 Carboxy oder ein reaktives funktionelles Derivat davon bedeutet, Y_4 gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxy bedeutet, wobei eine Gruppe $-CO-CR_1=CR_2-OH$ bzw. $-O-CO-CR_1^0=CR_2^0-OH$ auch in der durch die Formel $-CO-CHR_1^0-C(O)-R_2^0$ bzw. $-O-CO-CHR_1^0-C(O)-R_2^0$ dargestellten tautomeren Oxoform vorliegen kann, einer der Reste Y_5 und Y_6 eine Gruppe $-CH_2R_1^0$ und der andere eine Gruppe R_2 oder verätherte Hydroxy bedeutet, und R, Ph, R_1^0, R_2^0 und R_3 die angegebenen Bedeutungen haben, oder ein Salz davon intramolekular cyclisiert, gegebenenfalls ein erhaltenes Isomerengemisch in die Komponenten auftrennt und gegebenenfalls eine so erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel (I) umwandelt und/oder eine erhaltene salzbildende Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

Funktionell abgewandeltes Carboxy ist beispielsweise Cyano oder verestertes oder anhydridisiertes Carboxy. Verestertes Carboxy ist vorzugsweise mit einem Niederalkanol verestertes Carboxy, z.B. Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl. Anhydridisiertes Carboxy ist beispielsweise mit einer Carbonsäure, wie mit einer Niederalkancarbonsäure oder einer gegebenenfalls substituierten Benzoesäure, oder mit einer Halogenwasserstoffsäure anhydridisiertes Carboxy, z.B. Acetoxycarbonyl, Benzoyloxycarbonyl oder Brom- bzw. Chlorcarbonyl.

Eine funktionell abgewandelte Oxogruppe Y_0 ist beispielsweise eine Thioxo- oder vor allem Iminogruppe, vorzugsweise die primäre Iminogruppe, welche auch in Form eines Säureadditionssalzes, z.B. des Hydrochlorides, vorliegen kann.

Verätherte Hydroxy ist beispielsweise Niederalkoxy, z.B. Methoxy oder Äthoxy.

Verestertes Hydroxy ist beispielsweise mit einer Carbonsäure oder reaktionsfähiges verestertes Hydroxy.

Mit einer Carbonsäure verestertes Hydroxy ist beispielsweise Niederalkanoyloxy oder gegebenenfalls substituiertes Benzoyloxy, z.B. Acetoxy oder Benzoyloxy.

Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy ist beispielsweise mit einer Mineralsäure, wie einer Halogenwasserstoffsäure, z.B. mit Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, oder einer organischen Sulfonsäure, z.B. mit Methan-, Benzol-, p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonsäure, verestertes Hydroxy.

Salze von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind insbesondere Metallsalze, wie Alkalimetallsalze, z.B. Natrium- oder Kaliumsalze, von Verbindungen mit einer phenolischen Hydroxygruppe Y_2, Carboxylgruppen Y_3 und/oder R, enolischen Hydroxygruppen Y_4 und/oder von $R_1^0CH_2$-Gruppen Y_5 oder Y_6.

Die intramolekulare Cyclisierung kann in üblicher Weise, insbesondere in der aus der Literatur für analoge Reaktionen bekannten Weise erfolgen, erforderlichenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und/oder bei erhöhter Temperatur, z.B. der Siedetemperatur der Reaktionsmischung.

Kondensationsmittel sind dabei beispielsweise die üblichen sauren oder basischen Kondensationsmittel. Saure Kondensationsmittel sind beispielsweise Protonensäuren, wie Carbonsäuren, z.B. Essig- oder Trifluoressigsäure, organische Sulfonsäuren, z.B. Benzol-, p-Toluol-, p-Brombenzol- oder Methansulfonsäure, oder vor allem Mineralsäuren und gegebenenfalls ihre sauren Salze, wie Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Kaliumhydrogensulfat, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure, oder Säureanhydride, z.B. Acetanhydrid, Acetylchlorid, Phosphorpentoxid oder Phosphoroxychlorid, oder Lewissäuren, vorzugsweise Halogenide, z.B. Fluoride, Chloride oder Bromide von Elementen der 3., 4. oder 5. Hauptgruppe oder 2. Nebengruppe des periodischen Systems, wie des Bors, Aluminiums, Antimons, Zinks, Zinns oder Cadmiums, z.B. Aluminiumtrichlorid oder -bromid, Bortrifluorid, Zinkchlorid oder Antimonpentachlorid. Basische Kondensationsmittel sind beispielsweise schwach oder mässig basische Kondensationsmittel, wie Alkalimetall- oder Ammoniumsalze von Carbonsäuren, z.B. Natriumacetat, oder tertiäre organische Stickstoffbasen, z.B. Pyridin oder Triäthylamin, oder stark basische Kondensationsmittel, wie Alkalimetalle oder deren Hydride, Amide, Alkoholate oder Kohlenwasserstoffverbindungen, z.B. Natrium, Kalium, Natriumhydrid, Natriumamid, Diisopropylaminlithium, Natriummethylat, Natriumäthylat oder Tritylnatrium.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise polare inerte Lösungsmittel, wie ein Überschuss der als Kondensationsmittel genannten Säuren, Säureanhydride oder tertiären Stickstoffbasen, Alkohole, z.B. Methanol, Äthanol, Glykol, Glykol- oder Diäthylenglykolmonomethyläther, Ketone, z.B. Aceton, N,N-Dialkylcarbonsäureamide, z.B. Dimethylformamid, Sulfoxide, z.B. Dimethylsulfoxid, oder Carbonsäuren, wie Niederalkansäuren oder deren Anhydride, z.B. Essigsäure, Acetanhydrid oder Acetylchlorid.

So kann man in einer bevorzugten Ausführungsform des vorstehenden Verfahrens beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel IV^F, worin Y_1 eine Gruppe der Formel $-CR_2^0=CR_1^0-Y_3$, R_2^0 Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest, Y_2 gegebenenfalls ver-

ätherfes oder mit einer Carbonsäure verestertes Hydroxy und Y_3 gegebenenfalls verestertes oder anhydridisiertes Carboxy oder Cyano bedeutet, erforderlichenfalls in Gegenwart eines sauren oder schwach bis mässig basischen Kondensationsmittels, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin -OX- eine Gruppe $-OOC-CR_1^0=CR_2^0-$ ist, umsetzen. Ausgehend von Ausgangsstoffen, in denen Y_3 gegebenenfalls verestertes Carboxy ist, verwendet man als Kondensationsmittel beispielsweise eine Protonensäure, z.B. Jod-, Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure. Ausgehend von einem Ausgangsstoff, in dem Y_2 verätherfes Hydroxy und Y_3 Cyano ist, cyclisiert man vorzugsweise in Gegenwart einer Lewissäure, z.B. von Aluminiumtrichlorid, wobei das primär gebildete Zwischenprodukt der Formel I' in dem sauren Milieu der Aufarbeitung hydrolysiert wird.

Eine erfindungsgemäss erhältliche Verbindung der allgemeinen Formel I kann in an sich bekannter Weise in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel I umgewandelt werden.

So kann man beispielsweise eine freie Carboxylgruppe R in üblicher Weise, z.B. durch Behandeln mit einem gegebenenfalls durch gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl substituierten Diazoniederalkan oder Triniederalkyloxonium-, Triniederalkylcarboxonium- oder Diniederalkylcarboniumsalz, wie Hexachloroantimonat oder Hexafluorophosphat, oder vor allem durch Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol oder einem reaktionsfähigen Derivat, wie einem Carbon-, Phosphorig-, Schweflig- oder Kohlensäureester, z.B. einem Niederalkancarbonsäureester, Triniederalkylphosphit, Diniederalkylsulfit oder dem Pyrocarbonat, oder einem Mineralsäure- oder Sulfonsäureester, z.B. dem Chlor- oder Bromwasserstoffsäure- oder Schwefelsäure-, Benzolsulfonsäure- Toluolsulfonsäure- oder Methansulfonsäureester, des entsprechenden Alkohols oder einem davon abgeleiteten Olefin, zu einer veresterten Carboxylgruppe R verestern.

Die Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol selbst kann vorteilhaft in Gegenwart eines sauren Katalysators erfolgen, wie einer Protonensäure, z.B. von Chlor- oder Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Bor-, Benzolsulfon- und/oder Toluolsulfonsäure, oder einer Lewissäure, z.B. von Bortrifluorid-Ätherat, in einem inerten Lösungsmittel, insbesondere einem Überschuss des eingesetzten Alkohols und erforderlichenfalls in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels und/oder unter destillativer, z.B. azeotroper, Entfernung des Reaktionswassers und/oder bei erhöhter Temperatur.

Die Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Derivat des entsprechenden Alkohols kann in üblicher Weise durchgeführt werden, ausgehend von einem Carbon-, Phosphorig-, Schweflig- oder Kohlensäureester beispielsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators, wie eines der vorstehend genannten, in einem inerten Lösungsmittel, wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. in Benzol oder Toluol, oder einem Überschuss des eingesetzten Alkoholderivates oder des entsprechenden Alkohols, erforderlichenfalls unter, z.B. azeotroper, Abdestillation des Reaktionswassers. Ausgehend von einem Mineralsäure- oder Sulfonsäureester setzt man die zu veresternde Säure vorteilhaft in Form eines Salzes, z.B. des Natrium- oder Kaliumsalzes, ein und arbeitet erforderlichenfalls in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie einer anorganischen Base, z.B. von Natrium- oder Kalium- oder Calciumhydroxid oder -carbonat, oder einer tertiären organischen Stickstoffbase, z.B. von Triäthylamin oder Pyridin, und/oder in einem inerten Lösungsmittel, wie einer der vorstehenden tertiären Stickstoffbasen oder eines polaren Lösungsmittels, z.B. in Dimethylformamid, und/oder bei erhöhter Temperatur.

Die Umsetzung mit einem Olefin kann beispielsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators, z.B. einer Lewissäure, z.B. von Bortrifluorid, einer Sulfonsäure, z.B. von p-Toluolsulfonsäure, oder vor allem eines basischen Katalysators, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Äther, z.B. in Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, erfolgen.

Eine freie Carboxylgruppe R kann ferner durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin in üblicher Weise, unter Dehydratisierung des intermediär gebildeten Ammoniumsalzes, z.B. durch azeotrope Destillation mit Benzol oder Toluol oder trockenes Erhitzen, in eine amidierte Carboxylgruppe R überführt werden.

Die vorstehend beschriebenen Umwandlungen freier in veresterte oder amidierte Carboxylgruppen R können aber auch so durchgeführt werden, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R Carboxyl ist, zunächst in üblicher Weise in ein reaktionsfähiges Derivat, beispielsweise mittels eines Halogenides des Phosphors oder Schwefels, z.B. mittels Phosphortrichlorid oder -bromid, Phosphorpentachlorid oder Thionylchlorid, in ein Säurehalogenid oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin in einem reaktiven Ester, d.h. Ester mit elektronenanziehenden Strukturen, wie den Ester mit Phenol, Thiophenol, p-Nitrophenol oder Cyanmethylalkohol, oder ein reaktives Amid, z.B. das von Imidazol oder 3,5-Dimethylpyrazol abgeleitete Amid, überführt und das erhaltene reaktionsfähige Derivat dann in üblicher Weise, z.B. wie nachstehend für die Umesterung, Umamidierung bzw. gegenseitige Umwandlung veresterter und amidierter Carboxylgruppen R beschrieben, mit einem entsprechenden Alkohol, Ammoniak oder dem entsprechenden mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin zu der gewünschten Gruppe R umsetzt.

Eine veresterte Carboxylgruppe R kann in üblicher Weise, z.B. durch Hydrolyse in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise eines basischen oder sauren Mittels, wie einer starken Base, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einer Mineralsäure, z.B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, zur freien Carboxylgruppe R oder z.B. durch Umsetzung mit Ammoniak oder dem entsprechenden, mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin in eine amidierte Carboxylgruppe R überführt werden.

Eine veresterte Carboxylgruppe R kann ferner in üblicher Weise, z.B. durch Umsetzung mit einem Metallsalz, wie dem Natrium- oder Kaliumsalz, eines entsprechenden Alkohols oder mit diesem selbst in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise einer starken Base, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einer starken Säure, wie einer Mineralsäure, z.B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder einer organischen Sulfonsäure, z.B. von p-Toluolsulfonsäure, oder einer Lewissäure, z.B. von Bortrifluorid-Ätherat, zu einer anderen veresterten Carboxylgruppe R umgeestert werden.

Eine amidierte Carboxylgruppe R kann in üblicher Weise, z.B. durch Hydrolyse in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise einer starken Base, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxides oder -carbonates, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat, oder einer starken Säure, wie einer Mineralsäure, z.B. von Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, in die freie Carboxylgruppe R umgewandelt werden.

In einer erfindungsgemäss erhältlichen Verbindung kann man weiterhin gegebenenfalls veresterte oder verätherte Hydroxygruppen R_2 ineinander umwandeln.

So kann man beispielsweise eine freie Hydroxylgruppe R_2 durch Umsetzung mit einer vorzugsweise funktionell abge-

wandelten Carbonsäure, wie Niederalkancarbonsäure, z.B. Essigsäure, zu einer mit einer Carbonsäure veresterten Hydroxygruppe R_1 und/oder R_2 verestern oder durch Umsetzung mit einem Verätherungsmittel, z.B. mit einem Niederalkylierungsmittel, zu einer verätherten Hydroxygruppe, z.B. einer Niederalkoxygruppe, R_1 und/oder R_2, verätherm.

Eine funktionell abgewandelte Carbonsäure ist dabei beispielsweise ein Anhydrid, wie das symmetrische Anhydrid derselben, oder ein Anhydrid mit einer Halogen-, wie der Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, ein reaktionsfähiger Ester, d.h. ein Ester mit elektronenanziehenden Strukturen, z.B. ein Niederalkancarbonsäurephenyl-, -(p-nitro)-phenyl- oder -cyanmethylester, oder ein reaktives Amid, z.B. ein N-Niederalkanoylimidazol oder -3,5-dimethyl-pyrazol.

Verätherende Mittel sind beispielsweise reaktionsfähige veresterte Alkohole, wie mit einer Mineralsäure, z.B. mit Jod-, Chlor- oder Bromwasserstoff- oder Schwefelsäure, oder organischen Sulfonsäuren, z.B. mit p-Toluol-, p-Brombenzol-, Benzol-, Methan-, Äthan- oder Äthensulfonsäure, oder Fluorsulfonsäure veresterte Alkohole, sowie Diazoalkane. Als verätherende Mittel sind insbesondere Niederalkylchloride, -jodide, -bromide, z.B. Methyljodid, Diniederalkylsulfate, z.B. Dimethyl- oder Diäthylsulfat oder Methylfluorsulfonat, Niederalkylsulfonate, wie Niederalkyl-, z.B. Methyl-, -p-toluol-, -p-brombenzol-, -methan- oder -äthansulfonate, sowie Diazoalkane, z.B. Diazomethan, zu nennen.

Die Umsetzungen mit, vorzugsweise funktionell abgewandelten Säuren bzw. mit Verätherungsmitteln, z.B. den vorstehend hervorgehobenen, kann in üblicher Weise durchgeführt werden, bei der Umsetzung mit einem Diazoalkan z.B. in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Äther, z.B. in Tetrahydrofuran, oder bei der Verwendung von reaktionsfähigen veresterten Alkoholen beispielsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie einer anorganischen Base, z.B. von Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid oder -carbonat, oder einer tertiären oder quaternären Stickstoffbase, z.B. von Pyridin, α-Picolin, Chinolin, Triäthylamin, oder Tetraäthyl- oder Benzyltriäthylammoniumhydroxid, und/oder eines für die jeweilige Umsetzung üblichen Lösungsmittels, welches auch aus einem Überschuss des für die Veresterung verwendeten funktionellen Säurederivates, z.B. eines Niederalkansäureanhydrides oder -chlorides, oder für die Verätherung beispielsweise verwendeten Niederalkylhalogenides oder -sulfates, und/oder einer als basisches Kondensationsmittel verwendeten tertiären Stickstoffbase, z.B. in Triäthylamin oder Pyridin, bestehen kann, erforderlichenfalls bei erhöhter Temperatur. Empfehlenswert ist insbesondere die Methylierung mittels Methyljodid in Amylalkohol/Kaliumcarbonat bei Siedetemperatur, sowie die Acylierung mittels eines Niederalkansäurehydrides bei 50 bis 150°C oder mittels eines Niederalkanoylchlorides in Pyridin oder Pyridin/Triäthylamin bei Temperaturen zwischen −20 und +100°C.

Umgekehrt kann man auch verätherte oder vor allem veresterte Hydroxy R_2 in üblicher Weise, beispielsweise in Gegenwart eines sauren Mittels, einer Halogenwasserstoffsäure, z.B. von Jodwasserstoffsäure, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. in Äthanol oder Essigsäure, in Hydroxy umwandeln.

Die neuen Verbindungen können, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemisch derselben, z.B. als Isomeren bezüglich der Orientierung von X, ferner je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome als reine optische Isomere, wie Antipoden oder als Isomerengemische, wie Racemate, Diastereoisomerengemische oder Racematgemische, vorliegen.

Erhaltene Isomerengemische bezüglich der Orientierung von X, Diastereomerengemische und Racematgemische können aufgrund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Isomeren, Diastereomeren oder Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen, oder durch Umsetzen eines sauren Endstoffes mit einer mit der racemischen Säure Salze bildenden optisch aktiven Base und Trennung der auf diese Weise erhaltenen Salze, z.B. aufgrund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen die Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können, zerlegen. Vorteilhaft isoliert man den wirksameren der beiden Antipoden.

Erhaltene freie Verbindungen der Formel I, z.B. solche, worin R, R_1 und/oder R_2 für Carboxy steht, können in an sich bekannter Weise in Salze überführt werden, u.a. durch Behandeln mit einer Base oder mit einem geeigneten Salz einer Carbonsäure, üblicherweise in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels.

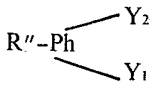
Erhaltene Salze können in an sich bekannter Weise in die freien Verbindungen umgewandelt werden, z.B. durch Behandeln mit einem sauren Reagens, wie einer Mineralsäure.

Die Verbindungen einschliesslich ihrer Salze können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder können, sofern sie neu sind, nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel IV können hergestellt werden, indem man in einer Verbindung der Formel



(IV′),

worin R″ von $RCONR_3$- verschiedenes Acylamino, Nitro oder Amino ist und R, Ph, Y_1 und Y_2 die angegebenen Bedeutungen haben, Acylamino R″ durch übliche Hydrolyse in $-NHR_3$ oder Nitro R″ durch übliche Nitroreduktion in Amino überführt, gegebenenfalls niederalkyliert und $-NHR_3$ in üblicher Weise, z.B. durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel R–CO–Hal, worin R die angegebene Bedeutung hat und Hal Chlor oder Brom ist, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie einer tertiären organischen Stickstoffbase, z.B. von Pyridin oder Triäthylamin, zu der gewünschten Gruppe der Formel RCO- acyliert. Nitroverbindungen (IV′) reduziert man z.B. mit Natriumdithionit oder mit Eisen und Salzsäure bzw. mit Zink und Essigsäure. Entsprechende, einen von der Gruppe der Formel $RCONR_3$ verschiedenen Acylaminorest aufweisende Acylaminoverbindungen werden z.B. wie in Gegenwart eines sauren oder basischen Mittels, z.B. von Salz- oder Schwefelsäure oder von Natron- oder Kalilauge, hydrolysiert.

Bei den pharmazeutischen Präparaten, welche Verbin-

dungen der Formel I oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon enthalten, handelt es sich um solche, die zur topischen und lokalen sowie enteralen, wie oralen oder rektalen, sowie parenteralen Verabreichung an und zur Inhalation durch Warmblüter, bestimmt sind und den pharmakologischen Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand, sowie von der Applikationsweise ab.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z.B. von etwa 10% bis etwa 95%, vorzugsweise von etwa 20% bis etwa 90% des Wirkstoffs. Erfindungsgemässe pharmazeutische Präparate sind z.B. solche in Aerosol- oder Sprayform oder in Dosiseinheitsformen, wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen.

Die pharmazeutischen Präparate werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphat, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister und Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fliessregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Überzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol und/oder Titandioxid enthalten. Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigefügt werden.

Weitere, oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyäthylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einer Grundmasse enthalten; als Grundmassenstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyäthylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Äthyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Inhalationspräparate für die Behandlung der Atemwege durch nasale oder buccale Verabreichung sind z.B. Aerosole oder Sprays, welche den pharmakologischen Wirkstoff in Form eines Puders oder in Form von Tropfen einer Lösung oder Suspension verteilen können. Präparate mit Puder-verteilenden Eigenschaften enthalten ausser dem Wirkstoff üblicherweise ein flüssiges Treibgas mit einem Siedepunkt unter der Raumtemperatur, sowie, wenn erwünscht, Trägerstoffe, wie flüssige oder feste nicht-ionische oder anionische oberflächenaktive Mittel und/oder feste Verdünnungsmittel. Präparate, in welchen der pharmakologische Wirkstoff in Lösung vorliegt, enthalten ausser diesem ein geeignetes Treibmittel, ferner, falls notwendig, ein zusätzliches Lösungsmittel und/oder einen Stabilisator. Anstelle des Treibgases kann auch Druckluft verwendet werden, wobei diese mittels einer geeigneten Verdichtungs- und Entspannungsvorrichtung nach Bedarf erzeugt werden kann.

Pharmazeutische Präparate für topische und lokale Verwendung sind z.B. für die Behandlung der Haut Lotionen und Cremen, die eine flüssige oder semifeste Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion enthalten, und Salben (wobei solche vorzugsweise ein Konservierungsmittel enthalten), für die Behandlung der Augen Augentropfen, welche die aktive Verbindung in wässriger oder öliger Lösung enthalten und Augensalben, die vorzugsweise in steriler Form hergestellt werden, für die Behandlung der Nase Puder, Aerosole und Sprays (ähnlich den oben beschriebenen für die Behandlung der Atemwege), sowie grobe Puder, die durch schnelles Inhalieren durch die Nasenlöcher verabreicht werden, und Nasentropfen, welche die aktive Verbindung in wässriger oder öliger Lösung enthalten, oder für die lokale Behandlung des Mundes Lutschbonbons, welche die aktive Verbindung in einer im allgemeinen aus Zucker und Gummiarabikum oder Trafakanth gebildeten Masse enthalten, welcher Geschmacksstoffe beigegeben sein können, sowie Pastillen, die den Aktivstoff in einer inerten Masse, z.B. aus Gelatine und Glycerin oder Zucker und Gummiarabikum, enthalten.

Die tägliche Dosis, die einem Warmblüter von etwa 70 kg verabreicht wird, beträgt von etwa 200 mg bis etwa 1200 mg.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

1,5 g 3-Acetyl-7-methoxyoxalylamino-4-methylcumarin werden in 20 ml Methanol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer wässrigen Sodalösung versetzt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt, in Äther aufgenommen und abfiltriert. Die ätherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält so das 7-Methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin vom Fp. 248–251°.

Das Ausgangsmaterial kann folgendermassen hergestellt werden:

1,5 g 2-Hydroxy-4-amino-acetophenon werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,8 g Triäthylamin versetzt. Anschliessend tropft man unter Aussenkühlung 1,4 g Oxalsäuremethylesterchlorid unter Rühren zu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur nach. Das Lösungsmittel wird anschliessend im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Chloroform mehrmals extrahiert. Nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat und Filtrieren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält so das 2-Hydroxy-4-methoxyoxalylamino-acetophenon, welches ohne Isolierung weiterverarbeitet wird.

2,4 g 2-Hydroxy-4-methoxyoxalylamino-acetophenon werden in 40 ml absolutem Äthanol gelöst und mit 1,6 g Acetylessigsäureäthylester in 20 ml Äthanol versetzt. Zu der Lösung werden 0,9 g Piperidin gegeben. Anschliessend wird über Nacht bei 0° gerührt, das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird aus Chloroform umkristallisiert, und man erhält 3-Acetyl-7-methoxyoxalylamino-cumarin.

Beispiel 2

3,1 g 3-Carboxy-7-methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin werden mit 0,5 g Kupferpulver verrührt und auf 220° erhitzt, wobei Kohlendioxid entweicht. Nach Beendigung der Gasentwicklung lässt man abkühlen, nimmt mit Chloroform auf und filtriert vom Rückstand ab. Man erhält so das 7-Methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin vom Fp. 258–250°.

Das Ausgangsmaterial kann folgendermassen hergestellt werden:

1,7 g N-(2-Hydroxyphenyl)-äthylcarbamat und 2 g 2-Acetylmalonsäurediäthylester werden mit 8 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf Eiswasser gegossen; filtriert, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält so das 3-Äthoxycarbonyl-7-methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin.

3,1 g davon werden mit 20 ml 0,1 N Natronlauge unter Rückfluss erhitzt und das Reaktionsprodukt mit 2 N Salzsäure angesäuert. 2,2 g von dem so erhaltenen 7-Amino-3-carboxy-4-methyl-cumarin werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und mit 1,6 g Triäthylamin versetzt. Anschliessend werden unter Kühlen und Rühren 1,4 g Oxalsäuremethylesterchlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht nachgerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Man erhält so das 3-Carboxy-7-methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin.

Beispiel 3

12,3 g 4-Methyl-7-oxaloamino-cumarin werden in 500 ml Methanol suspendiert. Dazu gibt man 7,5 g Triäthanolamin und kocht, bis eine klare Lösung entsteht. Diese wird im Vakuum eingeengt. Das ausgefallene Triäthanolammoniumsalz von 4-Methyl-7-oxaloamino-cumarin schmilzt bei 141–142,5°.

In analoger Weise erhält man das Diäthanolammoniumsalz, Fp. 197–199°, und das Monoäthanolammoniumsalz, Fp. 206–208°.

Beispiel 4

3 g 7-Methoxyoxalylamino-3-phenyl-cumarin werden durch Erwärmen in 30 ml Dimethylformamid gelöst und mit 10,2 ml 1 normaler Natronlauge versetzt. Die entstandene Suspension wird mit 50 ml Wasser verdünnt und über Nacht gerührt. Das so erhaltene Natriumsalz des 7-Oxaloamino-3-phenyl-cumarins wird abgenutscht, nachgewaschen und getrocknet. Es schmilzt bei über 270°.

Beispiel 5

In analoger Weise wie im Beispiel 4 erhält man ausgehend von 4-Methyl-7-(4-methylcumaryl-7)-aminooaxalylamino-cumarin das Natriumsalz des 4-Methyl-7-oxaloamino-cumarin, Fp. über 300°.

Beispiel 6

In ananloger Weise wie in den Beispielen 1–5 beschrieben erhält man

4,6-Dimethyl-7-methoxyoxalylamino-cumarin, Fp. 222–225°,
4-Methyl-7-oxaloamino-cumarin Natriumsalz, Fp. 236–238°,
8-Methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin, Fp. über 300°,
7-Methoxyoxalylamino-3-phenyl-cumarin, Fp. 250–252°,
6-Methoxyoxalylamino-cumarin, Fp. 239–241°,
7-Methoxyoxalylamino-3-methyl-flavon, Fp. 239°,
7-Äthoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin, Fp. 218–220°,
7-Methoxyoxalylamino-3-phenyl-cumarin, Fp. 250–252°,
N-Äthyl-7-methoxyalylamino-4-methyl-cumarin, Fp. 136–138°,
N-Äthyl-7-oxaloamino-4-methyl-cumarin, Fp. 142°,
N-Methyl-7-methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin, Fp. 164–165°,
N-Methyl-7-oxaloamino-4-methyl-cumarin, Fp. 162–164°,
8-Methoxyoxalylamino-7-methoxy-4-methyl-cumarin, Fp. 228–229°,
8-Oxaloamino-7-methoxy-4-methyl-cumarin, Fp. 221–222°,
6-Methoxyoxalylamino-7-hydroxy-4-methyl-cumarin, Fp. über 270°,
6-Oxaloamino-7-hydroxy-4-methyl-cumarin, Fp. über 270°,
4,6-Dimethyl-7-oxaloamino-cumarin, Fp. 250–251°,
7-Oxaloamino-4-methyl-cumarin, Fp. 236–238°,
7-Hydroxyacetamido-4-methyl-cumarin, Fp. 253–354°,
4-Methyl-7-oxaloaminocumarin, Fr. 236–238°,
6-Methoxyoxalylamino-3-(2-pyridyl)-cumarin, Fp. 240–242°,
6-Oxaloamino-3-(2-pyridyl)-cumarin, Fp. 240° (Zers.),
8-Methoxyoxalylamino-cumarin, Fr. 222–223°,
6-Hydroxy-4-methyl-5-oxaloamino-cumarin, Fp. 221–222°,
7-Oxaloaminocumarin, Fr. 249° (Zers.),
Triäthanolammoniumsalz von 4-Methyl-7-oxalylamino-cumarin, Fp. 141–142,2°,
Diäthanolammoniumsalz von 4-Methyl-7-oxalylamino-cumarin, Fp. 197–199°,
Monoäthanolammoniumsalz von 4-Methyl-7-oxalylamino-cumarin, Fp. 206–208°,
7-Hydroxyacetamido-3-phenyl-cumarin, Fp. 232–234°,
7-Methoxy-8-methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin, Fp. 216°,
4-Methyl-7-methoxy-8-oxaloamino-cumarin, Fp. 221–222°,
4-Methyl-7-acetoxyacetylamino-cumarin, Fp. 266–268°.

Anwendungsbeispiele:

Präparat 1

Tabletten, enthaltend 0,1 g 76-Oxaloamino-4-methyl-cumarin, werden wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten)

7-Oxaloamino-4-methyl-cumarin	100 g
Lactose	50 g

Weizenstärke	73 g
Kolloidale Kieselsäure	13 g
Magnesiumstearat	2 g
Talk	12 g
Wasser	q.s.

Das 7-Oxaloamino-4-methyl-cumarin wird mit einem Teil der Weizenstärke, mit der Lactose und der kolloidalen Kieselsäure vermischt und das Gemisch durch ein Sieb getrieben. Ein weiterer Teil der Weizenstärke wird mit der fünffachen Menge Wasser auf dem Wasserbad verkleistert und die obige Pulvermischung mit diesem Kleister angeknetet, bis eine schwach plastische Masse entstanden ist. Die plastische Masse wird durch ein Sieb von etwa 3 mm Maschenweite gedrückt, getrocknet und das trockene Granulat nochmals durch ein Sieb getrieben. Darauf werden die restliche Weizenstärke, der Talk und das Magnesiumstearat zugemischt und die erhaltene Mischung zu Tabletten von 0,25 g (mit Bruchkerbe) verpresst.

In analoger Weise können auch Tabletten enthaltend jeweils 100 mg einer der in den Beispielen 1-6 genannten Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden.

Präparat 2

Eine zur Inhalation geeignete, etwa 2%ige wässrige Lösung eines in freier Form oder in Form des Natriumsalzes wasserlöslichen Wirkstoffes kann z.B. in folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

Zusammensetzung

Wirkstoff, z.B. 4-Methyl-7-oxaloamino-cumarin	2000 mg
Stabilisator, z.B. Äthylendiamintetraessigsäure Dinatriumsalz	10 mg
Konservierungsmittel, z.B. Benzalkoniumchlorid	10 mg
Wasser, frisch destilliert ad	100 ml

Herstellung

Der Wirkstoff wird unter Zusatz der äquimolekularen Menge 2n-Natronlauge in frisch destilliertem Wasser gelöst. Dann wird der Stabilisator und das Konservierungsmittel hinzugegeben. Nach vollständiger Auflösung aller Komponenten wird die erhaltene Lösung auf 10 ml aufgefüllt, in Fläschchen abgefüllt und diese gasdicht verschlossen.

In analoger Weise können auch 2%ige Inhalationslösungen, enthaltend eine der in den Beispielen genannten Zielverbindungen als Wirkstoff, hergestellt werden.

Präparat 3

Eine zur Inhalation geeignete, etwa 2%ige wässrige Lösung eines in freier Form oder in Form des Natriumsalzes wasserlöslichen Wirkstoff kann z.B. in folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

Zusammensetzung

Wirkstoff, z.B. 4-Methyl-7-oxaloamino-cumarin-natrium	2000 mg
Stabilisator, z.B. Äthylendiamintetraessigsäure-Dinatriumsalz	10 mg
Konservierungsmittel, z.B. Benzalkoniumchlorid	10 mg
Wasser, frisch destilliert ad	100 ml

Herstellung

Der Wirkstoff wird in frisch destilliertem Wasser gelöst. Dann wird der Stabilisator und das Konservierungsmittel hinzugegeben. Nach vollständiger Auflösung aller Komponenten wird die erhaltene Lösung auf 10 ml aufgefüllt, in Fläschchen abgefüllt und diese gasdicht verschlossen.

In analoger Weise können auch 2%ige Inhalationslösungen enthaltend eine andere Zielverbindung der Beispiele 1-6 als Zielverbindungen hergestellt werden.

Präparat 4

Zur Insufflation geeignete, etwa 25 mg eines Wirkstoffes enthaltende Kapseln können z.B. in folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

Zusammensetzung

Wirkstoff, z.B. 7-Methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin	25 g
Lactose, feinst gemahlen	25 g

Herstellung

Der Wirkstoff und die Lactose werden innig vermischt, das erhaltene Pulver wird sodann gesiebt und in Portionen zu je 50 mg in 1000 Gelatinekapseln abgefüllt.

In analoger Weise können auch Insufflationskapseln enthaltend jeweils eine Zielverbindung gemäss einem der Beispiele hergestellt werden.

Präparat 5

Zur Insufflation geeignete, etwa 25 mg eines Wirkstoffes enthaltende Kapseln können z.B. in folgender Zusammensetzung hergestellt werden:

Zusammensetzung

Wirkstoff, z.B. 4-Methyl-7-oxaloamino-cumarin	25 g
Lactose, feinst gemahlen	25 g

Herstellung

Der Wirkstoff und die Lactose werden innig vermischt. Das erhaltene Pulver wird sodann gesiebt und in Portionen zu je 50 mg in 1000 Gelatinekapseln abgefüllt.

In analoger Weise können auch Insufflationskapseln enthaltend jeweils eine andere Zielverbindung gemäss einem der Beispiele 1-6 hergestellt werden.