



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207636
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 311/22

[22] Přihlášeno 12 07 78
[21] {PV 5165-79}

[32] [31] [33] Právo přednosti od 15 07 77
{77 786} Lucembursko

[40] Zveřejněno 15 09 83

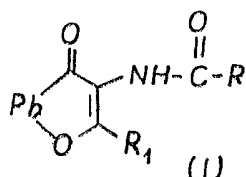
[45] Vydáno 15 02 84

[72]
Autor vynálezu HAAS GEORGES dr., BINNINGEN, ROSSI ALBERTO dr., OBERWIL,
JAEGGI KNUT A. dr., BASILEJ a SELE ALEX, MUTTENZ
(Švýcarsko)
[73]
Majitel patentu CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

[54] Způsob přípravy 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranových derivátů

1

Vynález se týká způsobu přípravy nových 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranových derivátů obecného vzorce I



kde znamená

Ph 1,2-fenylenovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinou a/nebo atomem halogenu,

R karboxyskupinu esterifikovanou popřípadě alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku,

R1 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, ve volné formě nebo ve formě solí.

Popřípadě substituovaná 1,2-fenylenová skupina může být substituována jedním nebo několika substituenty, přičemž jako substituenty přicházejí v úvahu například al-

2

kylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, nebo na dva sousední atomy uhlíku vázaná alkylenová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku.

Jako příklady alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku esterifikované karboxyskupiny se uvádějí například methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová a butoxykarbonylová skupina.

Jako příklady alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku ve smyslu symbolu R1 se uvádějí methylová, ethylová, isopropylová a butylová skupina.

Případný výraz „nižší“ znamená vždy organické sloučeniny nebo zbytky s až 7 atomy uhlíku a zvláště s až 4 atomy uhlíku, přičemž tyto sloučeniny nebo zbytky mají buď přímé, nebo rozvětvené řetězce.

Alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku se vždy míní například skupina methylová, ethylová, propylová nebo n-butylová skupina nebo dále skupina isopropylová, sek.-butylová, isobutylová nebo terc.butylová skupina.

Alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku se vždy míní například methoxy skupina, ethoxy skupina, propoxy skupina, isopropoxy skupina nebo butoxy skupina.

Alkylenovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku se vždy míní například 1,3-propylenová skupina, 1,4-butylenová skupina nebo 1,5-pentylenová skupina.

Atomem halogenu se míní atom halogenu s atomovým číslem až 35, jako je atom fluoru, chloru nebo bromu.

Solemi sloučenin obecného vzorce I, kde R znamená karboxyskupinu, jsou soli se zásadami, především odpovídající farmaceuticky použitelné soli, jako jsou soli s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy, například sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté soli, dále amoniové soli s amoniakem nebo s aminy, jako jsou například nižší alkylaminy nebo hydroxylalkylaminy s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu, například trimethylamin nebo di-(2-hydroxyethyl)amin.

Nové sloučeniny obecného vzorce I mají hodnotné farmakologické vlastnosti, obzvláště vykazují antialergické působení, které lze doložit například na krysách v dávkách asi 3 až asi 100 mg/kg při orálním podání nebo v dávkách asi 0,3 až asi 10 mg/kg při intravenózním podání v pasivní kutanní anafylaxické zkoušce (Anaphylaxie—Test) (PCA-reakce). Tato zkouška se provádí obdobně, jako je popsáno v publikaci Goose a Blair, Immunology, svazek 16, str. 749 (1969), přičemž se pasivní kutanní anafylaxie vytváří způsobem popsaným v práci von Ovary, Progr. Allergy, svazek 5, str. 459 (1958) nebo tlumením uvolňování histaminu, například z krysích peritoneálních buněk in vitro [viz Dukor a kol. Intern. Arch. Allergy (1976), v tisku].

Nové sloučeniny obecného vzorce I jsou účinnější než ze stavu techniky známé antialergicky působící prostředky podobné struktury, než například v americkém patentovém spise č. 3 937 719 popsané 2-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranové deriváty substituované na 1,2-fenylenovém zbytku alkoxykupinou nebo hydroxyalkoxykupinou vždy s až 6 atomy uhlíku.

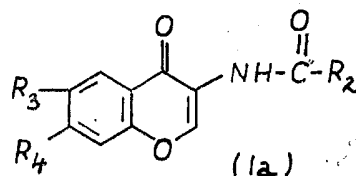
Sloučenin obecného vzorce I, přípravných způsobem podle vynálezu, se tedy s výhodou používá k brzdění alergických onemocnění, jako je astma, nebo jiných alergických onemocnění, jako jsou senná rýma, záňet spojivek, kopřivka a ekzémy.

Vynález se týká především způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R karboxyskupinu, popřípadě esterifikovanou alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku, Ph 1,2-fenylenovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, alkylenovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku, jako je 1,3-propylenová skupina, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxykupina a/nebo atomem halogenu, jako je atom chloru, a R₁ atom vodíku nebo také alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a to ve volné formě nebo ve formě solí.

Dále se vynález týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R karboxyskupinu nebo alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, jako methoxykarbonylovou nebo ethoxykarbonylovou skupinu, Ph 1,2-fenylenovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, alkylenovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku, jako je 1,3-propylenová skupina, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxykupina a/nebo atomem halogenu, jako je atom chloru a R₁ atom vodíku nebo také alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu, a to ve volné formě nebo ve formě solí.

Vynález se obzvláště týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R karboxyskupinu, Ph 1,2-fenylenovou skupinu popřípadě monosubstituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíku, jako je methylová skupina, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxykupina nebo atomem halogenu s atomovým číslem až 35, jako je atom chloru, nebo popřípadě disubstituovanou alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxykupina, a/nebo atomem halogenu s atomovým číslem až 35, jako je atom chloru nebo na dvou sousedních atomech uhlíku alkylenovou skupinou s 3 až 4 atomy uhlíku, jako je 1,3-propylenová skupina a R₁ atom vodíku, a to ve volné formě nebo ve formě solí.

Zcela zvláště se pak vynález týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce Ia



kde znamená

R₂ karboxyskupinu a

R₃ a R₄ na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxykupina, hydroxyskupinu nebo atom halogenu s atomovým číslem až 35, jako je atom chloru, nebo spolu dohromady znamenají alkylenovou skupinu s 3 až 4 atomy uhlíku, jako je 1,3-propylenová skupina, ve volné formě nebo ve formě solí.

Vynález se týká především způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce Ia, kde znamená

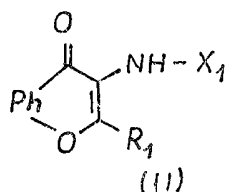
R₂ karboxyskupinu a

R₃ a R₄ buď atom vodíku, nebo navzájem nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová nebo do-

hromady alkylenovou skupinu s 3 nebo 4 atomy uhlíku, jako je skupina 1,3-propylenová, přičemž se shora uvedené sloučeniny připravují ve volné formě nebo ve formě svých solí.

Vynález se také týká především způsobů přípravy sloučenin obecného vzorce I ve volné formě nebo ve formě solí, popsanych v následujících příkladech.

Způsobem podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I připravují tak, že se ve sloučenině obecného vzorce II



kde znamená

X₁ skupinu oxidačně převeditelnou na žádanou skupinu obecného vzorce



a

R₁ a Ph má shora uvedený význam, skupina X₁ oxiduje na skupinu vzorce



a popřípadě se takto získaná sloučenina obecného vzorce I převádí na jinou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo se získaná sůl převádí na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl, nebo se získaná solitvorná sloučenina převádí na sůl.

Skupinou, oxidačně převeditelnou na oxaloskupinu obecného vzorce



je například oxidačně na oxaloskupinu obecného vzorce



kde

R znamená karboxyskupinu, převeditelná popřípadě hydratizovaná glyoxyloylová skupina. Tato skupina se může s výhodou v průběhu oxidační reakce, například z acylové skupiny popřípadě α,β -nenasycené nebo α,β -dihydroxylované alifatické

nebo aralifatické karboxylové kyseliny, popřípadě na hydroxyskupině esterifikované glykolylové skupiny nebo glycylové skupiny vytvořit in situ, nebo se může uvolnit z nějakého svého funkčního derivátu, například ze svého acetalu nebo iminu. Acylovými skupinami popřípadě α,β -nenasycených nebo α,β -dihydroxylovaných karboxylových kyselin jsou například alkanoylové skupiny s 2 až 7 atomy uhlíku, jako alkanoylová skupina s 2 až 4 atomy uhlíku, např. acetylová skupina acylové skupiny α,β -nenasycených alifatických monokarboxylových nebo dikarboxylových kyselin, např. skupina akrylová, krotonylová nebo acylová skupina popřípadě funkčně obměněné kyseliny fumarové nebo maleinové, acylové skupiny α,β -nenasycených aralifatických karboxylových kyselin, například popřípadě substituovaná cinamylová skupina nebo acylové skupiny alifatických α,β -dihydroxydikarboxylových kyselin, jako je kyselina vinná nebo jejich monofunkčních karboxyderivátů, jako esterů nebo amidů.

Esterifikovanými glykolylovými skupinami jsou například na hydroxyskupině minerální kyselinou, jako halogenovodíkovou kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou bromovodíkovou nebo karboxylovou kyselinou, například alkanovou kyselinou s 1 až 7 atomy uhlíku, například kyselinou octovou nebo popřípadě substituovanou kyselinou benzoovou esterifikovaná glykolylová skupina. Acetalizovanými glyoxyloylovými skupinami jsou například alkanoly s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkandiolem s 2 až 7 atomy uhlíku acetalizovaná glyoxyloylová skupina, jako je dime-thoxy-, diethoxy- nebo ethylendioxyacetylová skupina.

Iminy glyoxyloylových skupin jsou například popřípadě substituované N-benzyliminy glyoxyloylové skupiny. Dalšími oxidačně na oxalovou skupinu převeditelnými zbytky jsou například popřípadě substituovaná, například v poloze 5, acetalizovaná formylová skupina, jako je diethoxymethylovou skupinu mající 2-furoylová skupina. Mezi esterifikované oxalové skupiny vzorce



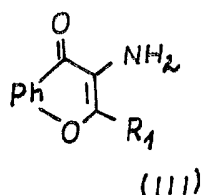
kde

R znamená esterifikovanou karboxylovou skupinu, patří oxidovatelné alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku etherifikované glykolylové skupiny, jako alkoxyacetylová skupina s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy-podílu. K popřípadě esterifikovaným oxalovým skupinám jako oxidovatelným zbytkům patří dále popřípadě esterifikovaná nebo amidovaná karboxymethylová skupina.

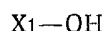
Oxidace takových skupin X_1 se provádí o sobě známým způsobem reakcí s vhodným oxidačním prostředkem. Vhodnými oxidačními prostředky jsou zvláště oxidačně působící sloučeniny těžkých kovů, jako jsou sloučeniny stříbra, například dusičnan stříbrný nebo pikolinát stříbrný, kyslíkaté kyseliny těžkých kovů, jako například čtyřmocného nebo sedmimocného manganu, čtyřmocného olova, šestimocného chromu nebo šestimocného železa nebo jejich halogenidů, anhydridů nebo soli, jako je kyselina chromová, kysličník chromový, dvojchroman draselný, manganistan draselný, dioxid manganitý, železan draselný, jodičnan sodný, chloristan sodný nebo tetraacetát olova.

Oxidace těmito oxidačními prostředky se provádí běžným způsobem, například v inertním rozpouštědle, jako je aceton, kyselina sírová, pyridin nebo voda nebo s výhodou ve vodném inertním rozpouštědle, při normální teplotě nebo popřípadě za chlazení nebo za zahřívání, například při teplotě 0 až asi 100 °C. Oxidace popřípadě etherifikovaných glykolylových skupin na popřípadě esterifikované oxalové skupiny se provádí například výhodně manganistanem draselným ve vodném pyridinu nebo acetonu při teplotě místnosti. Acetalizovaná glyoxylová skupina a iminoacetylová skupina se oxidují s výhodou za kyselých podmínek, například dvojchromanem draselným v kyselině sírové. Acylové skupiny α, β -dihydroxylovaných alifatických karboxylových kyselin, jako acylového zbytku kyseliny vinné se s výhodou oxidují jodistou kyselinou, zatímco se k oxidaci glycylové skupiny používá s výhodou železnanu draselného v alkalickém prostředí, například při hodnotě pH 10 až 13, například 11,5 nebo organické soli stříbra, jako pikolinátu stříbrného.

Jako výchozí sloučeniny obecného vzorce II uváděné sloučeniny se mohou připravit o sobě známými způsoby zvláště tak, že se sloučenina obecného vzorce III



nebo její adiční sůl s kyselinou nechá reagovat s kyselinou obecného vzorce IV



(IV),

kde

Ph, R_1 a X_1 mají shora uvedený význam, nebo s jejím funkčním derivátem.

Funkčními deriváty kyselin obecného vzorce IV jsou například deriváty kyselin

obsahující esterifikovanou nebo amidovanou karboxylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu ve formě anhydridu, jako je nižší alkoxykarboxylová skupina, popřípadě substituovaná karbamoylová skupina, například karbamoylová skupina, di(nižší alkyl) karbamoylová skupina nebo imidazolyl-1-karboxylová skupina, nebo halogenkarboxylová skupina, například chlorkarboxylová nebo bromkarboxylová skupina. Jako příklady kyselin obecného vzorce IV a jejich funkčních derivátů se zvláště uvádějí: glykolová kyselina a její nižší alkylestery popřípadě odpovídající laktidy, mono(nižší alkoxy)octová kyselina, di(nižší alkoxy)octová kyselina a jejich nižší alkylestery, jako je například ethylester ethoxyoctové kyseliny nebo ethylester diethoxyoctové kyseliny, halogenované acetanhydridy, jako je chloracetanhydrid, nebo chloracetylchlorid a kyselina vinná, dále cinnamoylchlorid, acetylchlorid a glycin.

Reakce sloučenin obecného vzorce III s kyselinami obecného vzorce IV popřípadě s jejich deriváty se provádí o sobě známým způsobem, například v přítomnosti prostředku vázajícího vodu, jako anhydridu kyseliny, jako je pentoxid fosforečný nebo dicyklohexylkarbodiimid nebo v přítomnosti například kyselého nebo zásaditého kondenzačního prostředku, jako je minerální kyselina, například kyselina chlorovodíková, nebo hydroxid nebo uhličitán alkalického kovu, jako hydroxid sodný a hydroxid draselný nebo organická dusíkatá zásada, například triethylamin nebo pyridin.

Při reakci s anhydridem kyseliny například s chloridem kyseliny, se používá s výhodou organické dusíkaté zásady jako kondenzačního prostředku. Reakce s karboxylovými kyselinami se provádí s výhodou v přítomnosti prostředku vázajícího vodu. Popřípadě se pracuje vždy v inertním rozpouštědle při teplotě místnosti nebo za chlazení nebo za zahřívání, například při teplotě asi 0 až asi 100 °C, v uzavřené nádobě a/nebo v atmosféře inertního plynu, jako v atmosféře dusíku.

Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých znamená X_1 glyoxylovou skupinu, se dále mohou připravit tak, že se zahřívá odpovídající sloučenina halogenovaná, jako bromacetylová sloučenina s hexamethylentetraminem, s výhodou ve vodném alkoholu. Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých znamená X_1 popřípadě substituovanou benzyliminoacetylovou skupinu, se mohou připravit z odpovídající glycylové sloučeniny tak, že se glycylová sloučenina nechá reagovat s popřípadě substituovaným benzaldehydem a takto připravená benzylidenglycylová sloučenina se přesmykne s výhodou za reakčních podmínek.

Sloučenina obecného vzorce I, připravená způsobem podle vynálezu, se může o sobě známým způsobem převádět na jinou sloučeninu obecného vzorce I.

Tak se může volná karboxylová skupina R o sobě známým způsobem esterifikovat na esterifikovanou skupinu R, například zpracováním popřípadě fenylovou, popřípadě substituovanou skupinou, substituovaným diazo(nižším alkanem) nebo tri(nižší alkyl)oxoniovou, tri(nižší alkyl)karboxoniovou solí nebo di(nižší alkyl)karboniovou solí jako tri(nižším alkyl)oxoniumhexachlorantimonátem nebo tri(nižším alkyl)oxoniumhexafluorofosfátem, nebo tri(nižším alkyl)karboxoniumhexachlorantimonátem nebo tri(nižším alkyl)karboxoniumhexafluorofosfátem nebo di(nižším alkyl)karboniumhexachlorantimonátem nebo di(nižším alkyl)karboniumhexafluorofosfátem, nebo především reakcí s odpovídajícím alkoholem nebo s reaktivním esterem, jako s esterem kyseliny karboxylové, kyseliny fosforu, kyseliny síry nebo kyseliny uhličitě, například reakcí s esterem nižší alkankarboxylové kyseliny, s tri(nižším alkyl)fosfitem, s di(nižším alkyl)sulfitem nebo s jejich karbonátem nebo pyrokarbonátem nebo reakcí s esterem minerální kyseliny nebo s esterem sulfonové kyseliny, jako například reakcí s esterem chlorovodíkové kyseliny, bromovodíkové kyseliny, nebo s esterem sírové kyseliny, benzensulfonové kyseliny, toluensulfonové kyseliny nebo s esterem methansulfonové kyseliny nebo s odpovídajícím alkoholem nebo reakce s olefinem od něho odvozeným.

Reakce s odpovídajícím alkoholem samotným se může s výhodou provádět v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako je protonová kyselina, například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, boritá, benzensulfonová a/nebo toluensulfonová, nebo v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako například bortrifluorid-etherát, v inertním rozpouštědle, zvláště v nadbytku použitého alkoholu a popřípadě v přítomnosti prostředku vázajícího vodu a/nebo za destilačního odstraňování reakční vody, například azeotropní destilací a/nebo při zvýšené teplotě.

Reakce s reaktivním derivátem odpovídajícího alkoholu se může provádět o sobě známým způsobem reakcí s esterem karboxylové kyseliny nebo s esterem kyseliny fosforu nebo síry nebo reakcí s esterem kyseliny uhličitě, například v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako například katalyzátoru shora uvedeného, v inertním rozpouštědle, jako je například aromatický uhlovodík, například benzen nebo toluen, nebo v nadbytku použitého alkoholového derivátu nebo v nadbytku příslušného alkoholu, popřípadě za oddestilování reakční vody například azeotropickou destilací.

Při reakci s esterem minerální nebo sulfonové kyseliny se používá kyselin, které se mají převést na formu esteru, s výhodou ve formě soli, například sodné nebo draselné soli a pracuje se popřípadě v přítomnosti zásaditého kondenzačního prostředku, ne-

bo v přítomnosti anorganické zásady, například v přítomnosti hydroxidu nebo uhlíkatu sodného, draselného nebo vápenatého nebo v přítomnosti terciární organické dusíkaté zásady, jako je triethylamin nebo pyridin, a/nebo v inertním rozpouštědle, jako ve shora uvedené terciární dusíkaté zásadě, nebo v polárním rozpouštědle, jako je například dimethylformamid, a/nebo při zvýšené teplotě.

Reakce s olefinem se může například provádět v přítomnosti kyselého katalyzátoru, například v přítomnosti Lewisovy kyseliny, například v bortrifluoridu, v sulfonové kyselině, například v p-toluensulfonové kyselině, nebo v přítomnosti zásaditého katalyzátoru, jako je hydroxid sodný nebo draselný, s výhodou v inertním rozpouštědle, jako v etheru, jako je například diethylether nebo tetrahydrofuran.

Shora popsané převádění volné karboxylové skupiny na esterifikovanou karboxylovou skupinu se však může provádět také tak, že se sloučenina obecného vzorce I, kde R znamená karboxylovou skupinu, převede nejdříve o sobě známým způsobem na reaktivní derivát, například halogenidem fosforu nebo síry, například fosfortrichloridem nebo fosfortribromidem, fosforpentachloridem nebo thionylchloridem, na halogenid kyseliny nebo reakcí s odpovídajícím alkoholem na reaktivní ester, to znamená, na ester s elektrony přitahující strukturou, jako je ester s fenolem, s thiofenolem, s p-nitrofenolem nebo s kyanmethylalkoholem, nebo převedením odpovídajícím aminem na reaktivní amid, například na amid odvozený od imidazolu nebo od 3,5-dimethylpyrazolu. Získaný reaktivní derivát se může o sobě známým způsobem, například jak bude popsáno pro reesterifikaci esterifikované skupiny R, nechat reagovat s odpovídajícím alkoholem na žádanou sloučeninu obecného vzorce I.

Esterifikovaná skupina R se může o sobě známým způsobem převádět například hydrolýzou v přítomnosti katalyzátoru, například zásaditého nebo kyselého katalyzátoru, jako je silná zásada, například hydroxid sodný nebo draselný, nebo minerální kyselina, například kyselina chlorovodíková, sírová nebo fosforečná, na volnou karboxylovou skupinu R.

Esterifikovaná karboxylová skupina R se může dále o sobě známým způsobem reesterifikovat na jinou esterifikovanou karboxylovou skupinu R, například reakcí s kovovou solí, jako se sodnou nebo draselnou solí odpovídajícího alkoholu nebo s takovým alkoholem samotným v přítomnosti katalyzátoru, například v přítomnosti silné zásady nebo v přítomnosti silné kyseliny, jako je minerální kyselina, například kyselina chlorovodíková, sírová nebo fosforečná kyselina, nebo v přítomnosti organické sulfonové kyseliny, jako je například p-toluen-

sulfonová kyselina, nebo v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako je například bortri-fluorid-etherát.

Na zbytek Ph sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu se mohou popřípadě hydroxyskupiny a alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku navzájem převádět.

Tak se může například volná hydroxylová skupina reakcí s etherifikačním prostředkem, jako například s alkylačním prostředkem s 1 až 4 atomy uhlíku, etherifikovat na alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Etherifikačními prostředky jsou například reaktivní esterifikované alkoholy, jako minerální kyselinou, například kyselinou jodovodíkovou, bromovodíkovou nebo chlorovodíkovou, nebo kyselinou sírovou, nebo organickými sulfonovými kyselinami, například kyselinou p-toluensulfonovou, p-brombenzenovou, benzensulfonovou, methansulfonovou, ethansulfonovou nebo ethensulfonovou, nebo fluorsulfonovou esterifikované alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku, jakož také diazoalkany s 1 až 4 atomy uhlíku. Jako etherifikační prostředky se uvádějí zvláště alkylchloridy, alkylbromidy nebo alkyljodidy vždy s 1 až 4 atomy uhlíku, například methyljodid, di-alkylsulfáty s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například dimethylsulfát nebo diethylsulfát, methylfluorsulfonát a alkylsulfonáty s 1 až 4 atomy uhlíku, jako jsou methyl- nebo ethylmethan-, p-toluen- nebo p-brombenzensulfonáty.

Reakce s etherifikačními prostředky, například s etherifikačními prostředky shora uvedenými, se může provádět o sobě známým způsobem; v případě reakce s diazoalkanem například v inertním rozpouštědle, jako je ether, například tetrahydrofuran, nebo při použití reaktivního esterifikovaného alkoholu například v přítomnosti zásaditého kondenzačního prostředku, jako je anorganická zásada, například hydroxid nebo uhličitán sodný, draselný nebo vápenatý, nebo v přítomnosti terciární nebo kvartérní dusíkaté zásady, jako je například pyridin, triethylamin nebo tetraethylamoniumhydroxid nebo benzyltriethylamoniumhydroxid; a/nebo v přítomnosti pro příslušnou reakci běžného rozpouštědla, kterým může být také nadbytek pro etherifikaci například použitého alkylhalogenidu nebo alkylsulfátu a/nebo jako zásaditého kondenzačního prostředku použité terciární dusíkaté zásady, jako je triethylamin nebo pyridin a popřípadě se reakce může provádět za zvýšené teploty. Doporučuje se zvláště methyle methyljodidem v systému amylalkohol/uhličitán draselný při teplotě varu.

Naopak se etherifikovaná hydroxyskupina může převádět o sobě známým způsobem na hydroxyskupinu, například v přítomnosti kyselého prostředku, jako je halogenovodíková kyselina, například jodovodíková kyselina, v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol nebo kyselina octová.

Obdobným způsobem se může také atom chloru převádět na etherifikovanou hydroxyskupinu reakcí s odpovídajícím alkohólem kovu, jako s alkohólem alkalického kovu s 1 až 4 atomy uhlíku, například reakcí s natriummethoxidem.

Volné sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, kde R znamená karboxyskupinu, se mohou o sobě známým způsobem převádět na soli, například zpracováním zásadou nebo vhodnou solí karboxylové kyseliny, zpravidla v přítomnosti rozpouštědla nebo ředidla.

Způsobem podle vynálezu připravené soli sloučenin obecného vzorce I se mohou o sobě známým způsobem převádět na volné sloučeniny, například zpracováním kyselým činidlem, jako například zpracováním minerální kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mohou být také ve formě svých hydrátů nebo mohou zahrnovat rozpouštědla použitá k jejich krystalizaci.

Pro úzký vztah mezi sloučeninami obecného vzorce I ve volné formě a ve formě soli se v předešlém i v následujícím textu pod pojmem volných sloučenin nebo jejich soli podle smyslu a účelu rozumějí odpovídající soli popřípadě odpovídající volné sloučeniny.

Způsob podle vynálezu se týká také takových forem provedení, při kterých se vychází ze sloučeniny získané jako meziprodukt z jakéhokoliv stupně postupu nebo při kterém se postup na jakémkoliv stupni přerušuje nebo při kterém se vychází látka vytváří za reakčních podmínek nebo při kterém jsou reakční složky rovněž ve formě svých derivátů, například soli.

Vynález se také týká takových forem provedení způsobu, při kterém se vychází z racematů popřípadě z antipodů, nebo případů, kdy se vychází látka vytváří za reakčních podmínek.

S výhodou se používá takových výchozích látek, které vedou ke shora uvedeným zvláště výhodným sloučeninám obecného vzorce I.

Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků, které obsahují sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky použitelné soli. V případě farmaceutických prostředků jde o prostředky k lokálnímu, jakož také k enterálnímu, jako orálnímu a rektálnímu podávání, dále k parenterálnímu podávání a k inhalaci pro teplokrevné jedince, přičemž uvedené prostředky obsahují samotnou farmakologicky účinnou látku nebo ji obsahují ve směsi s farmaceuticky použitelnými nosiči. Dávkování účinné látky záleží na druhu teplokrevných jedinců, na stáří a na individuálním stavu a také na způsobu podání.

Nové farmaceutické prostředky obsahují například asi 10 až asi 95 %, s výhodou asi 20 až asi 90 % účinné látky. Farmaceutic-

kými prostředky podle vynálezu jsou například prostředky v aerosolové a sprejové formě, nebo ve formě dávkovacích jednotek, jako jsou dražé, tablety, kapsle nebo čípky a ampule.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známými způsoby, například běžnými způsoby mísení, granulace, dražování, přípravy roztoků nebo lyofilizace. Tak se mohou připravovat farmaceutické prostředky pro orální podání tak, že se účinná látka kombinuje s pevnými nosiči, získaná směs se popřípadě granuluje a směs, popřípadě granulát se popřípadě nebo nutně po přidání vhodných pomocných látek zpracuje na tablety nebo na jádra dražé.

Vhodnými nosiči jsou zvláště plnidla, jako je cukr, například laktóza, sacharóza, mannit nebo sorbit, celulózy a/ nebo fosforečnany draselné, jako je například fosforečnan draselný nebo hydrogenfosforečnan draselný, dále pojidla, jako je škrobový klíh, například škrob kukuřičný, pšeničný, rýžový nebo bramborový a jejich klíhová forma, želatina, tragant, methylcelulózy a/ nebo polyvinylpyrrolidon a/ nebo popřípadě látky usnadňující rozpad, jako jsou shora uvedené škroby, dále karboxymethylové škroby, příčně sesítěný polyvinylpyrrolidon, agar, alginová kyselina a její soli, jako je natriumalginát.

Pomocnými prostředky jsou především prostředky k řízení tekutosti a kluzné prostředky, jako je například kyselina křemičitá, mastek, stearová kyselina nebo její soli, jako je magnesiumstearát nebo kalciumstearát a/ nebo polyethylenglykol.

Jádra dražé se opatřují vhodnými povlaky odolávajícími popřípadě působení žaludečních šťáv, přičemž se používá například koncentrovaných cukerných roztoků, které obsahují popřípadě arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol a/ nebo kysličník titaničitý, nebo se používá roztoků laků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo ve vhodných směsích rozpouštědel, nebo pro přípravu povlaků odolávajících působení žaludečních šťáv se používá roztoků vhodných celulózových přípravků, jako je ftalát acetylcelulózy nebo ftalát hydroxypropylmethylcelulózy.

Tablety nebo povlaky dražé mohou obsahovat barviva nebo pigmenty, například pro identifikaci nebo pro vyznačení různě velké dávky účinné látky.

Dalšími, orálně použitelnými prostředky jsou zasouvací kapsle z želatiny, jakož také měkké, uzavřené kapsle ze želatiny a ze změkčovadla, jako je glycerin nebo sorbitol. Zasouvací kapsle mohou obsahovat účinnou látku ve formě granulátu, například ve směsi s plnidly, jako je laktóza, pojidly, jako jsou škroby a/ nebo ve směsi s kluznými prostředky, jako je mastek nebo magnesiumstearát a popřípadě ve směsi se stabilizátory. V měkkých kapslích je účinná lát-

ka s výhodou ve vhodných kapalinách, jako jsou mastné oleje, parafinový olej nebo tekuté polyethylenglykoly, a to buď rozpuštěna nebo suspendována, přičemž se popřípadě přidávají také stabilizátory.

Jako rektálně použitelné farmaceutické prostředky přicházejí v úvahu čípky, které sestávají z kombinace účinné látky a čípkové základní hmoty. Jako čípková základní hmota jsou vhodné například přírodní nebo syntetické triglyceridy, parafinové uhlovodíky, polyethylenglykoly nebo vyšší alkanoly. Dále se může také používat želatinových rektálních kapslí, které obsahují kombinaci účinné látky se základní hmotou: jakožto základní hmota přicházejí v úvahu například tekuté triglyceridy, polyethylenglykoly nebo parafinové uhlovodíky.

K parenterálnímu použití jsou vhodné především vodné roztoky účinné látky ve formě rozpustné ve vodě, například ve formě ve vodě rozpustné soli, dále suspenze účinné látky, odpovídající olejové suspenze pro vstřikování, přičemž vhodnými lipofilními rozpouštědly nebo nosiči jsou mastné oleje, jako je například sezamový olej, nebo syntetické estery mastných kyselin, jako je například ethyleoleát nebo triglyceridy. Nebo se pro vstřikování může používat vodných suspenzí, které obsahují látky zvyšující viskozitu, například karboxymethylcelulózu, sorbit a/ nebo dextran a popřípadě také stabilizátory.

Inhalační prostředky pro ošetřování dýchacích cest nasálním nebo ústním podáním jsou například aerosoly nebo spreje, které obsahují farmakologicky účinnou látku ve formě pudru, nebo ve formě kapek roztoku nebo suspenze. Prostředky s pudrovitou účinnou látkou obsahují kromě účinné látky zpravidla kapalný hnací plyn s teplotou varu pod teplotou místnosti a popřípadě nosiče, jako jsou kapalné nebo pevné neionické nebo anionické povrchově aktivní látky a/ nebo obsahují pevná ředidla. Přípravky, které obsahují účinnou látku ve formě roztoku, obsahují vhodný hnací prostředek, popřípadě přídavné rozpouštědlo a/ nebo stabilizátor. Místo hnacího plynu je také možno použít stlačeného vzduchu, přičemž se tyto prostředky vyrábějí se vhodným utěšňovacím zařízením a zařízením k uvolnění napětí.

Farmaceutickými prostředky pro lokální použití jsou například roztoky a krémy vhodné pro ošetření pokožky, které obsahují kapalnou nebo polopevnou emulzi oleje ve vodě a vody v oleji a masti, přičemž takové prostředky s výhodou obsahují konzervační přísady; pro ošetření očí přicházejí v úvahu oční kapky, které obsahují aktivní látku ve vodném nebo v olejovém roztoku a oční masti, které se s výhodou vyrábějí ve sterilní formě; pro ošetření nosu přicházejí v úvahu nosní pudry, aerosoly a spreje, podobné jako shora popsání pro dýchací cesty, jakož také hrubé pudry, které se podá-

vají rychlým vdechováním nosními dírkami a kapky do nosu, které obsahují aktivní látku ve vodném nebo v olejovém roztoku; pro ošetření úst přicházejí v úvahu cucací bonbóny, které obsahují aktivní látku v inertní hmotě, které sestává například z želatiny a glycerinu nebo z cukru a z arabské gumy.

Vynález se rovněž týká použití nových látek obecného vzorce I ve formě jejich solí jako farmakologicky aktivních látek, zvláště jako antialergetik, s výhodou ve formě farmaceutických prostředků. Denní dávka pro teplokrevné jedince o hmotnosti asi 70 kilogramů je asi 200 až asi 1200 mg.

Následující příklady způsob podle vynálezu objasňují a nijak ho neomezuji. Teploty se udávají ve °C.

Příklad 1

Do roztoku 0,2 g 3-glykoloylamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydrocyklopenta[g]-1-benzopyranu v 40 ml acetonu a 40 ml vody se přidá 0,2 g manganistanu draselného a míchá se po dobu 40 hodin při teplotě místnosti. Vytvořená sraženina se odfiltruje, filtrát se okyslí 2 N kyselinou chlorovodíkovou a vytvořená sraženina se odfiltruje. Získá se 3-oxaloamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydrocyklopenta[g]-1-benzopyran o teplotě tání 185 °C (za rozkladu).

Výchozí látka se může připravit tímto způsobem:

Do 6 g 3-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydrocyklopenta[g]-1-benzopyranu se přidá 7 g glykolové kyseliny. Reakční směs se zahřívá po dobu jedné hodiny na 120 °C. Nechá se ochladit na teplotu místnosti, disperguje se vodou, odfiltruje se, usuší se a překrystaluje se z 400 ml ethanolu a nakonec z malého množství ethylacetátu. Získá se 3-glykoloylamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydrocyklopenta[g]-1-benzopyran o teplotě tání 199 až 200 °C.

Z něho se může běžnou acetylací acethydridem připravit 3-acetoxglykoloylamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydrocyklopenta[g]-1-benzopyran o teplotě tání 199 až 200 °C. Obdobným způsobem se mohou připravit také tyto sloučeniny:

3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 200 °C (za rozkladu),

6-hydroxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

6-chlor-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 213 až 215 °C,

6-methoxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 230 °C,

5,8-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

2-methyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 208 až 209 °C,

7-methoxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 236 až 238 °C,

5,7-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 224 °C,

6,7-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 205 °C,

6-methyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 199,5 °C,

6-chlor-7-methyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

6-chlor-8-methyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

2,6,7-trimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání nad 200 °C (za rozkladu),

3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 200 až 201 °C,

6-hydroxy-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

6-chlor-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

6-methoxy-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 174 až 175 stupňů Celsia,

5,8-dimethyl-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

6,7-trimethylen-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 185 až 186 °C,

3-ethoxyoxalylamino-6-chlor-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 161 až 162 °C,

3-ethoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 156,5 až 147,5 stupňů Celsia,

3-ethoxyoxalylamino-2-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 100 až 104 °C,

3-ethoxyoxalylamino-7-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 218 až 220 stupňů Celsia,

5,7-dimethyl-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 186 až 187 °C,

3-methoxyoxalylamino-8-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 164,5 °C,

- 6,7-dimethyl-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 222 až 224 °C,
- 3-methoxyoxalylamino-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 179,5 °C,
- 6-chlor-3-methoxyoxalylamino-7-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran,
- 6-chlor-3-methoxyoxalylamino-8-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran, o teplotě tání 202 až 204 °C a
- 2,6,7-trimethyl-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 210 až 211 °C.

Příklad 2

Tablety obsahující 0,1 g 3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu se připraví tímto způsobem:

Složení (pro 1000 tablet)

3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran	100 g
laktóza	50 g
pšeničný škrob	73 g
koloidní kyselina křemičitá	13 g
stearát hořečnatý	2 g
mastek	12 g
voda	q. s.

3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran se míchá s dílem pšeničného škrobu, s laktózou a s koloidní kyselinou křemičitou a směs se protře sítem. Další díl pšeničného škrobu se rozvaří s pětinasobkem vody na vodní lázni a shora uvedená prášková směs se hněte s tímto gelem až do vzniku mírně plastické hmoty. Tato plastická hmota se protře sítem o velikosti ok asi 3 mm, suší se a suchý granulát se opět protře sítem. Pak se přimísí zbytek pšeničného škrobu, mastek a stearát hořečnatý a vzniklá směs se lisuje na tablety o hmotnosti 0,25 g.

Obdobným způsobem se získají také tablety obsahující vždy 0,1 g látky ze skupiny zahrnující

- 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
- 6-hydroxy-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
- 6-hydroxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
- 6-chlor-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
- 6-chlor-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

- 6-methoxy-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
- 6-methoxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
- 5,8-dimethyl-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
- 5,8-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
- 3-methoxyoxalylamino-6,7-trimethylen-4-oxo-4H-1-benzopyran a
- 3-oxaloamino-6,7-trimethylen-4-oxo-4H-1-benzopyran.

Příklad 3

K inhalaci vhodný asi 2% roztok účinné látky podle vynálezu ve volné formě nebo ve formě sodné soli se připraví například v následujícím složení:

Složení

Účinná látka například 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran	2000 mg
stabilizátor, například dvojsodná sůl ethylendiamintetraoctové kyseliny	10 mg
konzervační prostředek například benzalkoniumchlorid	10 mg
voda čerstvě destilovaná	do 100 ml

Příprava

Účinná látka se rozpustí za přísady ekvimolárního množství 2 N roztoku hydroxidu sodného v čerstvě destilované vodě. Pak se přidá stabilizátor a konzervační prostředek. Po dokonalém rozpuštění všech složek se získaný roztok doplní na 100 ml, plní se do lahviček, které se plynotěsně uzavrou.

Obdobným způsobem se mohou připravit také 2% vodné inhalační roztoky, které obsahují

- 3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
- 6-hydroxy-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
- 6-hydroxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
- 6-chlor-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
- 6-chlor-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

- 6-methoxy-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 6-methoxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 5,8-dimethyl-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 5,8-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 3-methoxyoxalylamino-6,7-trimethylen-4-oxo-4H-1-benzopyran a
 3-oxaloamino-6,7-trimethylen-4-oxo-4H-1-benzopyran.

Příklad 4

K insufflaci vhodné asi 25 mg účinné látky podle vynálezu obsahující kapsle se mohou připravit například tímto způsobem:

Složení:

účinná látka například	
3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran	2000 mg
laktóza nejjemněji mletá	25 mg

Příprava

Účinná látka a laktóza se dokonale promísí. Získaný prášek se pak proseje a v podílech vždy 450 mg se plní do 1000 želatinyvých kapslí.

Obdobným způsobem se připraví také insufflační kapsle obsahující vždy 25 mg těchto látek

- 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 6-hydroxy-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 6-hydroxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 6-chlor-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 6-chlor-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 6-methoxy-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

- 6-methoxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 5,8-dimethyl-3-methoxyoxalyl-amino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 5,8-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 3-methoxyoxalylamino-6,7-trimethylen-4-oxo-4H-1-benzopyran a
 3-oxaloamino-6,7-trimethylen-4-oxo-4H-1-benzopyran.

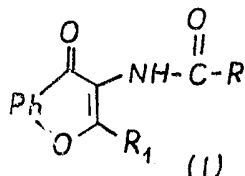
Příklad 5

Obdobným způsobem jako je popsáno v příkladu 2 až 4 se mohou připravit farmaceutické prostředky obsahující jako účinnou látku

- 3-ethoxyoxalylamino-6-chlor-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 2-methyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 7-methoxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 5,7-dimethyl-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 3-methoxyoxalylamino-8-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 6,7-dimethyl-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 5,7-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 6,7-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,
 3-methoxyoxalylamino-4-oxo-2,6,7-trimethyl-4H-1-benzopyran,
 3-oxaloamino-4-oxo-2,6,7-trimethyl-4H-1-benzopyran,
 6-methyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranových derivátů obecného vzorce I



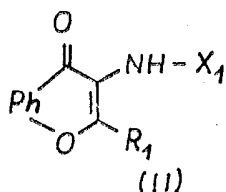
kde znamená

Ph 1,2-fenylenovou skupinou popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinou a/nebo atomem halogenu,

R karboxyskupinu esterifikovanou popřípadě alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku a

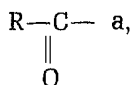
R₁ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

ve volné formě nebo ve formě solí, vyznačený tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II



kde znamená

X₁ skupinu oxidativně převeditelnou na žádanou skupinu obecného vzorce



R₁ a Ph má shora uvedený význam,

skupina X₁ oxiduje na skupinu vzorce



a popřípadě se takto získaná sloučenina obecného vzorce I převádí na jinou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo se získaná sůl převádí na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl, nebo se získaná solitvorná sloučenina převádí na sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se oxiduje popřípadě alkanolem s 1 až 7 atomy uhlíku etherifikovaná glykolylová skupina X₁ na popřípadě alkanolem s 1 až

7 atomy uhlíku esterifikovanou oxaloskupinu.

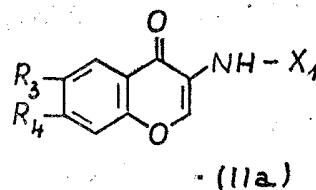
3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená Ph popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo na dvou sousedních atomech uhlíku alkylenovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupinou a/nebo atomem halogenu substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu, R₁ alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a X₁ má význam uvedený v bodu 1 a 2.

4. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená Ph popřípadě alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo atomem halogenu substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu, R₁ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a X₁ má význam uvedený v bodu 1 a 2.

5. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce II, kde Ph znamená na jednom z volných míst popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenovou skupinou s 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupinou a/nebo atomem halogenu s atomovým číslem 35 substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu a R₁ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a X₁ má význam uvedený v bodu 1 a 2.

6. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce II, kde Ph znamená alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu s atomovým číslem 35 nebo na dvou sousedních atomech uhlíku alkylenovou skupinou s 3 až 4 atomy uhlíku substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu a R₁ atom vodíku a X₁ má význam uvedený v bodu 1 a 2.

7. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce IIa



kde

R₃ a R₄ znamená na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlí-

ku, hydroxyskupinu nebo atomem halogenu s atomovým číslem až 35 nebo dohromady vytvářejí alkylenovou skupinu s 3 až 4 atomy uhlíku, a

X₁ skupinu oxidovatelnou na karboxyskupinu.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce IIa, kde R₃ a R₄ znamená hydroxyskupinu, alkoxykupinu s až 4 atomy uhlíku nebo atom halogenu s atomovým číslem až 35 a X₁ na karboxyskupinu oxidovatelný zbytek.

9. Způsob podle bodu 6, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce IIa, kde R₃ a R₄ znamená na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo spolu alkylenovou skupinu s 3 nebo 4 atomy uhlíku a X₁ na karboxyskupinu oxidovatelný zbytek.

10. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-methoxyacetylamin-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

11. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-glykoloyl- nebo 3-glyoxyloylamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

12. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 6-chlor-3-methoxyacetylamin-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

13. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-glykoloyl- nebo 3-cykloxyloylamino-6-chlor-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

14. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 6-methoxy-3-methoxyacetylamin-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

15. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-glykoloylamino- nebo 3-glyoxyloylamino-6-methoxy-3-oxalamin-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

16. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 5,8-dimethyl-3-methoxyacetylamin-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

17. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-glykoloylamino- nebo 3-glyoxyloylamino-5,8-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

18. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-methoxyacetylamin-6,7-trimethylen-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

19. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený

tím, že se vychází z 3-glykoloylamino- nebo 3-glyoxyloylamino-6,7-trimethylen-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

20. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 5,7-dimethyl-3-methoxyacetylamin-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

21. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-methoxyacetylamin-8-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

22. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 6,7-dimethyl-3-methoxyacetylamin-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

23. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-methoxyacetylamin-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

24. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-glykoloylamino- nebo 3-glyoxyloylamino-5,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

25. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-glykoloylamino- nebo 3-glyoxyloylamino-6,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

26. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-glykoloylamino- nebo 3-glyoxyloylamino-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

27. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 6-chlor-3-methoxyacetylamin-7-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

28. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-glykoloylamino- nebo 3-glyoxyloylamino-6-chlor-7-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

29. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-glykoloylamino- nebo 3-glyoxyloylamino-6-chlor-8-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

30. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 6-chlor-3-methoxyacetylamin-3-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu.

31. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-methoxyacetylamin-4-oxo-2,6,7-trimethyl-4H-1-benzopyranu.

32. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází z 3-glykoloylamino- nebo 3-glyoxyloylamino-4-oxo-2,6,7-trimethyl-4H-1-benzopyranu.