



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl. 3: C 07 D 311/08
C 07 D 311/22



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

(12) PATENTSCHRIFT A5

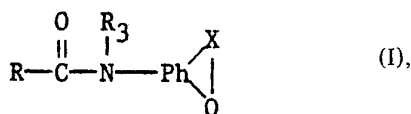
(11)

639 967

(21) Gesuchsnummer:	4243/82	(73) Inhaber:	CIBA-GEIGY AG, Basel
(62) Teilgesuch von:	10500/77		
(22) Anmeldungsdatum:	29.08.1977		
(30) Priorität(en):	31.08.1976 LU 75688		
(24) Patent erteilt:	15.12.1983		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	15.12.1983	(72) Erfinder:	Dr. Pier Giorgio Ferrini, Binningen

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Benzopyranderivate.

(57) Verfahren zur Herstellung neuer Benzopyranderivate der allgemeinen Formel

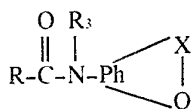


worin R eine Hydroxymethylgruppe bedeutet, Ph die Gruppe R-CO-NR₃- enthaltendes, gegebenenfalls zusätzlich substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe der Formel -CO-CR₁=CR₂- bedeutet, in der R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff, Acyl oder einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest oder gemeinsam 3- bis 5-gliedriges Niederalkylen bedeuten und R₂ auch gegebenenfalls veräthertes oder mit einer organischen Carbonsäure verestertes Hydroxy bedeutet, und R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform, indem man eine entsprechende Ausgangsverbindung hydrolysiert.

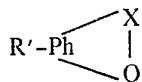
Die Verbindungen der Formel I weisen ausgeprägte antiallergische Aktivität auf.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Benzopyranderivate der allgemeinen Formel



worin R Hydroxymethyl 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, Acyl oder einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest oder gemeinsam 3- bis 5-gliedriges Niederalkylen bedeuten und R₂ auch gegebenenfalls veräthertes oder mit einer organischen Carbonsäure verestertes Hydroxy bedeutet, und R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel



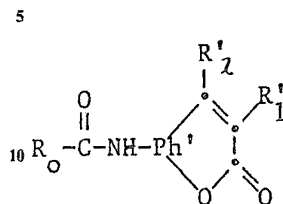
worin R' eine Gruppe der Formel X₁-NR₃- und X₁ mit einer Mineralsäure oder Carbonsäure verestertes Glykoloyl bedeutet, R' durch Hydrolyse in die Gruppe der Formel RCO-NR₃- überführt und gegebenenfalls ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder eine erhaltene salzbildende Verbindung in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R Hydroxymethyl 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, Niederalkanoyl, Benzoyl, gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder aromatischen Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest oder gemeinsam 1,3-, 1,4- oder 1,5-Niederalkylen bedeuten und R₂ auch gegebenenfalls mit einem Niederalkanol veräthertes oder mit einer Niederalkancarbonsäure verestertes Hydroxy bedeuten kann, und R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, wobei als Substituenten von aromatischen oder heteroaromatischen Gruppen jeweils vor allem Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, 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 Hydroxymethyl 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, Niederalkanoyl, gegebenenfalls mit einem Niederalkanol verestertes Carboxy, 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 oder gemeinsam Tri-, Tetra- oder Pentamethylen darstellen und R₂ auch gegebenenfalls mit einer Niederalkanol veräthertes oder mit einer Niederalkancarbonsäure verestertes Hydroxy bedeuten kann, und R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, wobei als Substituenten von Phenyl, 1,2-Phenylen Ph und Heteroaryl Niederalkyl, Niederalkoxy,

Halogen, Hydroxy und Trifluormethyl in Betracht kommen, in freier Form oder in Salzform herstellt.

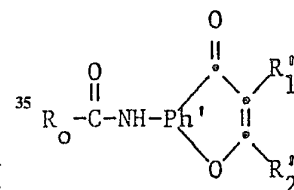
4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel



(Ia),

worin jeweils R₀ Hydroxymethyl bedeutet, Ph' die Gruppe R₀-CO-NH- enthaltendes, gegebenenfalls zusätzlich wie nachstehend angegeben, substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, R'₁ und R'₂ gemeinsam Tri-, Tetra- oder Pentamethylen bedeuten oder R'₁ Wasserstoff, Niederalkanoyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkyl oder gegebenenfalls wie nachstehend angegeben substituiertes Phenyl oder Pyridyl bedeutet und R'₂ eine der für R'₁ angegebenen Bedeutungen hat oder Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy bedeutet, wobei als Substituenten von 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

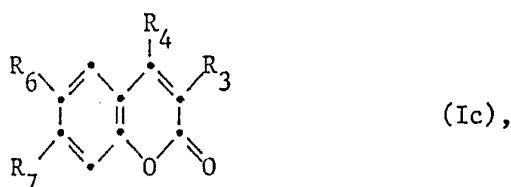


(Ib),

worin jeweils R₀ Hydroxymethyl bedeutet, Ph' die Gruppe R₀-CO-NH- enthaltendes, gegebenenfalls zusätzlich wie nachstehend angegeben, substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, R'₁ und R'₂ gemeinsam Tri-, Tetra- oder Pentamethylen bedeuten oder R'₁ Wasserstoff, Niederalkanoyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkyl oder gegebenenfalls wie nachstehend angegeben substituiertes Phenyl oder Pyridyl bedeutet und R'₂ eine der für R'₁ angegebenen Bedeutungen hat oder Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy bedeutet, wobei als Substituenten von 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 4, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, worin R₀ Hydroxymethyl bedeutet, Ph' die, beispielsweise in 4- oder 5-Stellung gebundene, Gruppe R₀-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 oder Niederalkanoyl mit jeweils bis zu 4 C-Atomen, 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, jeweils in freier Form oder in Salzform herstellt.

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



worin einer der Reste R_6 und R_7 eine Gruppe der Formel $R'_0\text{-CO-NH-}$, in der R'_0 Hydroxymethyl 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, in freier Form oder in Salzform herstellt.

8. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das 4-Methyl-hydroxyacetylaminocumarin herstellt.

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



worin R eine Hydroxymethylgruppe bedeutet, Ph die Gruppe $R\text{-CO-NR}_3\text{-}$ enthaltendes, gegebenenfalls zusätzlich substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe der Formel $\text{-CO-CR}_1\text{=CR}_2\text{-}$ bedeutet, in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Acyl oder einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest oder gemeinsam 3- bis 5-gliedriges Niederalkylen bedeuten und R_2 auch gegebenenfalls veräthertes oder mit einer organischen Carbonsäure verestertes Hydroxy 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 -Phenyl-niederalkoxycarbonyl, wobei als gegebenenfalls substituiertes Phenyl und als Niederalkoxy insbesondere die nachstehend genannten in Betracht kommen, z.B. Benzyl-, α - sowie β -Phenäthoxycarbonyl, und 5- bis 8-gliedriges Cycloalkoxycarbonyl, z.B. Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptyloxycarbonyl.

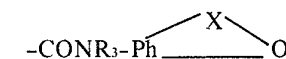
Ein aromatischer Alkohol ist ein Alkohol, dessen mit der Hydroxygruppe verbundenes C-Atom Glied eines carbocyclischen oder heterocyclischen aromatischen Systems ist, beispielsweise ein im Phenylteil gegebenenfalls substituiertes Phenol oder ein durch Niederalkyl, wie Methyl, oder Niederalkoxy, wie Methoxy, substituiertes Hydroxypyridin. Als

Beispiele für mit einem gegebenenfalls substituierten aromatischen Alkohol verestertes Carboxy seien genannt: Phenox-, Tolyloxy-, Anisyl-, und Chlorphenoxycarbonyl, sowie 2-, 3-, 4-Pyridyloxycarbonyl.

- 5 Amidiertes Carboxy weist als Aminogruppe beispielsweise eine freie oder eine durch mindestens einen gegebenenfalls substituierten, gegebenenfalls ein Heteratom enthaltenden aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten Arylrest substituierte Aminogruppe auf.
- 10 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 -thianalogenes 4- bis 7-gliedriges Alkyl, beispielsweise Tetra- oder Pentamethylen oder
- 20 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-Phen-äthyl)-carbamyl oder Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino-, Piperazino- oder 4-Niederalkyl-, z.B. 4-Methyl-piperazinocarbonyl.

Ein gegebenenfalls substituierter Arylrest ist beispielsweise gegebenfalls 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

- 35 N-Phenyl-, N-Tolyl-, N-Anisyl-, N-Chlorphenyl- und N-Naphthylcarbamyl sowie Gruppen der Formel



zu nennen.

Die Gruppe $R\text{-CO-NR}_3\text{-}$ enthaltendes 1,2-Phenyl Ph kann ausser dieser Gruppe noch mindestens einen, z.B. einen oder zwei, weitere Substituenten, als welche beispielsweise

- 45 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.

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

Carbamyl.

Gegebenfalls veräthertes Hydroxy ist beispielsweise gegebenfalls mit einem Niederalkanol oder einem gegebenenfalls substituierten Phenol veräthertes Hydroxy, d.h. Hydroxy, Niederalkoxy oder gegebenenfalls substituiertes

65 Phenox-, beispielsweise Hydroxy, Methoxy, Äthoxy oder Phenoxy.

Gegebenfalls mit einer Carbonsäure verestertes Hydroxy ist beispielsweise gegebenfalls mit einer Niederalk-

kancarcbonsäure oder einer gegebenenfalls substituierten Benzoesäure verestertes Hydroxy, d.h. Hydroxy, Niederalkanoxy oder gegebenenfalls substituiertes Benzoyloxy, insbesondere Acetoxy, Propionyloxy oder Benzoyloxy.

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

3- bis 5-gliedriges Niederalkylen kann geradkettig oder verzweigt sein und ist beispielsweise Propylen-1,3, Butylen-1,4, Pentylen-1,5 oder 2- oder 3-Methylbutylen-1,4.

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_1 und/oder R_2 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.

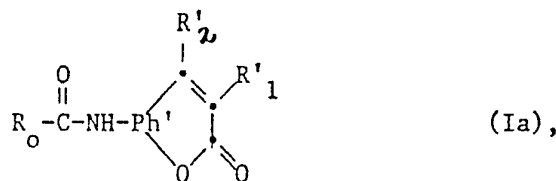
Die neuen Verbindungen zeigen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere weisen sie antiallergische Wirkungen auf, die z.B. an der Ratte in Dosen von etwa 1 bis etwa 100 mg/kg bei oraler Verabreichung im passiven kutanen Anaphylaxie-Test (PCA-Reaktion), der analog der von Goose und Blair, 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 Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind deshalb als Hemmer von allergischen Reaktionen, z.B. in der Behandlung und Prophylaxe von allergischen Erkrankungen, wie Asthma, sowohl extrinsisch als auch intrinsisch 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 Hydroxymethyl bedeutet, Ph die Gruppe $R-CO-NR_3$ - enthaltendes, gegebenenfalls substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe $-CO-CR_1=CR_2-$ bedeutet, in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkanoyl, Benzoyl, gegebenenfalls wie vorstehend für R angegeben verestertes oder amidiertes Carboxy oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder aromatischen Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest oder gemeinsam 1,3-, 1,4- oder 1,5-Niederalkylen bedeuten und R_2 auch gegebenenfalls mit einem Niederalkanol veräthertes oder mit einer Niederalkancarcbonsäure verestertes Hydroxy bedeuten kann, und R_3 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.

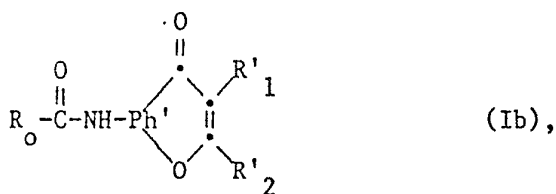
Die Erfindung betrifft vor allem ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R Hydroxymethyl bedeutet, Ph die Gruppe $R-CO-NR_3$ - enthaltendes, gegebenenfalls substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe $-CO-CR_1=CR_2-$ bedeutet, in der R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkanoyl, wie Acetyl, gegebenenfalls mit einem Niederalkanol, wie Methanol, verestertes Carboxy, 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 oder gemeinsam Tri-, Tetra- oder Pentamethylen darstellen und R_2 auch gegebenenfalls mit einem Niederalkanol, wie Methanol, veräthertes oder mit einer Niederalkancarcbonsäure, wie Essigsäure, verestertes

Hydroxy bedeuten kann, und R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, wobei als Substituenten von Phenyl, 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



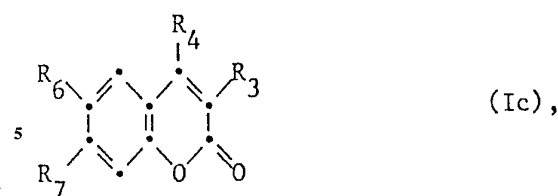
andererseits Verbindungen der allgemeinen Formel Ib



worin jeweils R_0 Hydroxymethyl bedeutet, Ph' die Gruppe $R_0-CO-NH-$ enthaltendes, zusätzliches gegebenenfalls wie nachstehend angegeben, substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, R'_1 und R'_2 gemeinsam Tri-, Tetra- oder Pentamethylen bedeuten oder R'_1 Wasserstoff, Niederalkanoyl, wie Acetyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Äthoxycarbonyl, 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, Niederalkoxy, wie Methoxy, oder Niederalkanoyloxy, wie Acetoxy, bedeutet, wobei als Substituenten von 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 R_0 Hydroxymethyl bedeutet, Ph' die, beispielsweise in 4- oder 5-Stellung gebundene, Gruppe $R_0-CO-NH-$ 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 oder Niederalkanoyl mit jeweils bis zu 4 C-Atomen, wie Methyl oder Acetyl, 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 R_0 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, jeweils in freier Form oder in Salzform.

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



worin einer der Reste R_6 und R_7 eine Gruppe der Formel $R'_0-CO-NH-$, in der R'_0 Hydroxymethyl 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, wie Methyl, bedeuten, in freier Form oder in Salzform.

Die neuen Verbindungen können hergestellt werden, indem man in einer Verbindung der Formel



worin R' eine Gruppe der Formel X_1-NR_3- und X_1 mit einer Mineralsäure oder Carbonsäure verestertes Glykoloyl bedeutet, R' durch Hydrolyse in die Gruppe der Formel $RCO-NR_3-$ überführt, gegebenenfalls ein erhaltenes Isomerenmisch in die Komponenten auftrennt und gegebenenfalls ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder eine erhaltene salzbildende Verbindung in ein Salz überführt.

Mit einer Mineralsäure verestertes Glykoloyl ist z.B. mit einer Halogenwasserstoffsäure verestertes Glykoloyl, wie Chloracetyl oder Bromacetyl. Derartige Gruppen X_1 können hydrolytisch, z.B. in Gegenwart eines basischen Hydrolysemittels, wie Natronlauge, zur Glykoloylgruppe überführt werden.

Dabei sind unter mit einer Carbonsäure veresterten Glykoloylgruppen beispielsweise mit einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure veresterte Glykoloylgruppen zu verstehen, z.B. entsprechendes Niederalkanoyloxyacetyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzoyloxyacetyl. Niederalkanoyloxyacetyl ist z.B. Acetoxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy-, Isobutyryloxy-, Valeroyloxy-, Caproyloxy- oder Pivaloyloxyacetyl. Als Substituenten von substituierten Benzoyloxyacetylgruppen kommen vor allem Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy und/oder Halogen, wie Chlor, in Betracht. Mit einer Carbonsäure verestertes Glykoloyl kann man zu Glykoloyl hydrolysieren, z.B. in Gegenwart eines Hydrolysemittels, wie einer Base, wie Natronlauge.

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

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

So kann man beispielsweise eine freie Hydroxylgruppe R_2 durch Umsetzung mit einer vorzugsweise funktionell abgewandelten 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 , veräthern.

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.

Veräthernde 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 veräthernde 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 veräthertes oder vor allem verestertes Hydroxy R₂ 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 auf Grund 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 Tren-

nung der auf diese Weise erhaltenen Salze, z.B. auf Grund 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 R₁ und/oder R₂ 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 ungewandelt 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 vor-
ausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältliche Verbindung ausgeht und die fehlende Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes und/oder Racemates bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

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

Die als Ausgangsstoffe genannten Verbindungen der Formel III können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, vorzugsweise, indem man eine Verbindung der Formel



oder ein Säureadditionssalz davon mit einer entsprechenden Säure, z.B. der Formel X₁-OH (IIIa) oder einem funktionellen Derivat davon umgesetzt, und gewünschtenfalls eine so erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel III, worin R' eine Gruppe R₀-NR₃- bedeutet, überführt.

Als Beispiele für Säuren der Formel IIIa und deren funktionelle Derivate seien insbesondere genannt: Halogenacetanhydride, wie Chloracetanhydrid oder Chloracetylchlorid.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Säuren der Formel IIIa bzw. IIIb und deren Derivaten kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels, wie eines Säureanhydrides, z.B. von Phosphorpentoxid, oder von Dicyclohexylcarbodiimid, oder eines, z.B. sauren oder basischen, Kondensationsmittels, wie einer Mineralsäure, z.B. von Chlorwasserstoffsäure, oder eines Alkalimetallhydroxides oder -carbonates, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einer organischen Stickstoffbase, z.B. von Triäthylamin oder Pyridin. Bei der Umsetzung mit einem Säureanhydrid, wie Säurechlorid, verwendet man vorzugsweise eine organische Stickstoffbase als Kondensationsmittel. Die Umsetzung mit Carbonsäuren führt man vorzugsweise in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels durch. Erforderlichenfalls arbeitet man jeweils in einem inerten Lösungsmittel, bei normaler Temperatur oder unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. im Temperatur-

bereich von etwa 0°C bis etwa 100°C, in einem geschlossenen Gefäß und/oder unter Inertgas, z.B. Stickstoff.

Die Verbindungen der Formel III, worin R' eine Gruppe der Formel R₀-NR₃- und R₀ eine gegebenenfalls mit einer Carbonsäure veresterte Glykoloylgruppe bedeutet, können ferner hergestellt werden, indem man in einer Verbindung der Formel III, worin R' einen in die Gruppe R₀-NR₃- überführbaren Rest bedeutet, den Rest R' in die gewünschte Gruppe R₀-NR₃- überführt und gewünschtenfalls eine so erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel III, worin R' eine Gruppe R₀-NR₃- bedeutet, überführt.

In eine Gruppe R₀-NR₃- überführbare Reste sind beispielsweise solche der Formel X'₁-NR₃-, worin X'₁ eine von einer gegebenenfalls mit einer Carbonsäure veresterten Glykoloylgruppe verschiedene veresterte Glykoloylgruppe, beispielsweise eine mit einer Mineralsäure, z.B. mit einer Halogenwasserstoffsäure veresterte Glykoloylgruppe, wie Chloracetyl oder Bromacetyl, bedeutet. Derartige Gruppen X'₁ können durch Umsetzung mit einem Salz, wie Alkalimetallsalz, z.B. Natriumsalz, einer entsprechenden Carbonsäure, in mit einer Carbonsäure veresterte Glykoloylgruppen überführt werden.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen.

Bei den pharmazeutischen Präparaten, welche Verbindungen 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. Pharmazeutische Präparate sind z.B. solche in Ärosol- oder Sprayform oder in Dosisformen, 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 Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilsmittel 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 magensaftresistenten Überzügen ver-

sehen, 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 magensaftresistenten 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, beigelegt werden.

Weitere, oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Stechkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Stechkapseln 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. Ärosole oder Sprays, welche den pharmakologischen Wirkstoff in Form eines Puders oder in Form von Tropfen einer Lösung oder Suspension verteilen können. Präparate mit puderverteilenden 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 Cremes, 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 ölgiger Lösung enthalten und

Augensalben, die vorzugsweise in steriler Form hergestellt werden, für die Behandlung der Nase Puder, Aerosol und Sprays (ähnlich den oben beschriebenen für die Behandlung der Atemwege), sowie grobe Puder, die durch schnelles Inhalieren und durch die Nasenlöcher verabreicht werden, und Nasentropfen, welche die aktive Verbindung in wässriger oder öligem Lösung enthalten, oder für die lokale Behandlung des Mundes Lutschbonbons, welche die aktive Verbindung in einer im allgemeinen aus Zucker und Gummiarabikum oder Tragakanth 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

0,3 g 4-Methyl-7-acetoxyacetylaminocumarin werden in 10 ml 2n-Natronlauge suspendiert und 3 Stunden bei 40° gerührt. Man lässt auf 20° abkühlen, säuert mit 2n-Salzsäure an und saugt das gebildete 4-Methyl-7-hydroxyacetylaminocumarin vom Smp. 252–254° ab. Das Ausgangsmaterial kann z.B. folgendermassen hergestellt werden: 0,5 g 4-Methyl-7-chloracetylaminocumarin, erhältlich durch Umsetzung von 4-Methyl-7-amino-cumarin mit Chloressigsäure, werden mit 0,55 g Calciumacetat in 20 ml Äthanol über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen, giesst in 200 g Eiswasser, säuert mit 2n-Salzsäure auf pH = 6 an und nutsch ab. Das erhaltene rohe 4-Methyl-7-acetoxyacetylaminocumarin wird aus einem Gemisch von Dimethylformamid und Äthanol umkristallisiert. Es schmilzt dann bei 264–266°.

In analoger Weise kann man ferner herstellen:

7-Hydroxyacetylaminocumarin-3-phenyl-cumarin-hemihydrat, Fr. 232–234°.

Anwendungsbeispiele:

Präparat 1:

Tabletten, enthaltend 0,1 g 7-Hydroxyacetylaminocumarin-4-methyl-cumarin, werden wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung (für 1000 Tabletten)

7-Hydroxyacetylaminocumarin-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-Hydroxyacetylaminocumarin-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 angeknüpft, 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 Beispiel 1 genannten Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden.

5 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:

10 Zusammensetzung	
Wirkstoff, z.B. (4-Methyl-7-hydroxyacetylaminocumarin)	2000 mg
Stabilisator, z.B. Äthylendiamintetraessigsäure	
15 Dinatriumsalz	10 mg
Konservierungsmittel, z.B. Benzalkoniumchlorid	10 mg
Wasser, frisch destilliert	ad 100 ml

Herstellung

20 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 100 ml aufgefüllt, in 25 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.

30 Präparat 3:

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:

35 Zusammensetzung	
Wirkstoff, z.B. (4-Methyl-7-hydroxyacetylaminocumarin)	2000 mg
Stabilisator, z.B. Äthylendiamintetraessigsäure-	
40 Dinatriumsalz	10 mg
Konservierungsmittel, z.B. Benzalkoniumchlorid	10 mg
Wasser, frisch destilliert	ad 100 ml

Herstellung

45 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 100 ml aufgefüllt, in Fläschchen abgefüllt und diese gasdicht verschlossen. In analoger Weise können auch 2%ige Inhalationslösungen enthaltend eine andere Zielverbindung des Beispiels als Zielverbindungen hergestellt werden.

55 Präparat 4:

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

60 Zusammensetzung	
Wirkstoff, z.B. (4-Methyl-7-hydroxyacetylaminocumarin)	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-hydroxyacetylaminocumarin)	25 g
Lactose, feinst gemahlen	25 g

5

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.

10 In analoger Weise können auch Insufflationskapseln enthaltend jeweils eine andere Zielverbindung gemäss Beispiel 1 hergestellt werden.