

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207635
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 12 07 78
(21) [PV 5164-79]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 07 77
(77 786) Lucembursko

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 15 02 84

[51] Int. Cl.³
C 07 D 311/22

(72)

Autor vynálezu

HAAS GEORGES dr., BINNINGEN, ROSSI ALBERTO dr., OBERWIL,
JAEGGI KNUT A. dr., BASILEJ a SELE ALEX, MUTTENZ
(Švýcarsko)

(73)

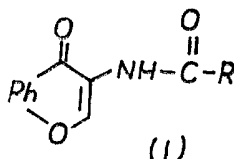
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob přípravy 3-oxaloamino-4-oxo-4H-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,

R karboxyskupinu amidovanou primární aminoskupinou, a to ve volné formě nebo ve formě solí.

Případný výraz „nižší“ znamená vždy organické sloučeniny nebo zbytky 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 methylová, ethylová, propylová, nebo n-butylová skupina nebo dále skupina isopropylová, sek.butylová, isobutylová nebo terc.butylová.

Nové sloučeniny obecného vzorce I mají hodnotné farmakologické vlastnosti, ob-

2

zvláště 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].

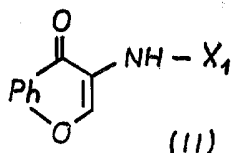
Nové sloučeniny obecného vzorce I jsou účinnější než ze stavu techniky známé anti-alergicky působící prostředky podobné struktury, než například v americkém patentovém spise č. 3 937 719 popsané 2-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranové deriváty substituované na 1,2-fenylenovém zbytku alkoxy skupinou nebo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

Sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, se tedy s výhodou používá k brzdění alergických onemocnění, jako je astma, a to jak extrin-sické tak také intrinsické astma, nebo ji-

ných alergických onemocnění, jako jsou senná rýma, zánět spojivek, kopřivka a ekzémy.

Vynález se týká především sloučenin obecného vzorce I popsaných v následujících příkladech.

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



kde znamená

X₁ karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu a halogenkarbonylovou skupinu a Ph má shora uvedený význam,

skupina X₁ solvolyzuje na skupinu vzorce



a popřípadě se takto získaná sloučenina obecného vzorce I převádí na jinou sloučeninu obecného vzorce I a popřípadě se volná kyselina převádí na sůl.

Skupina X₁ se může na aminoroxalovou skupinu převádět například hydrolyticky. Hydrolyza se může provádět o sobě známým způsobem, například v přítomnosti zásaditého nebo s výhodou kyselého hydrolyzačního prostředku, jako hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, nebo s výhodou v přítomnosti protonové kyseliny, především minerální kyseliny, jako je například kyselina halogenovodíková, jako je kyselina chlorovodíková nebo v přítomnosti organických karboxylových kyselin nebo sulfonových kyselin, jako je například kyselina octová, kyselina p-toluensulfonová, popřípadě v polárním rozpouštědle, jako je nižší alkohol, keton nebo ether, například ethanol, aceton nebo dioxan a/nebo za chlazení nebo za zahřívání, například při teplotě asi 0 až asi 100 °C.

Funkčně obměněná oxalová skupina mající esterifikovanou nebo anhydrovanou karboxylovou skupinu, jako halogenkarbonylovou nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinu, jako například methoxykarbonylovou nebo ethoxykarbonylovou skupinu nebo chlorkarbonylovou skupinu se může amonolýzou popřípadě aminolýzou, to znamená reakcí s amoniakem nebo s odpovídajícím primárním nebo sekundárním aminem, s výhodou s přítomností zásaditého kondenzačního prostředku, například v přítomnosti hydroxidu sodného, pyridinu nebo triethylami-

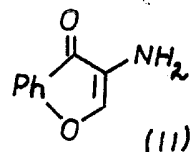
nu převádět na amidovanou oxalovou skupinu vzorce



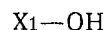
Volná karboxylová skupina se může reakcí s amoniakem nebo s aminem majícím alespoň jeden atom vodíku převádět o sobě známým způsobem za dehydratizace přechodně vytvořené amoniové soli, například azeotropní destilací s benzenem nebo toluenem nebo zahříváním za sucha na amidovanou karboxylovou skupinu R.

Shora popsané převádění volné karboxylové skupiny na amidovanou karboxylovou skupinu se však může provádět také tak, že se sloučenina obecného vzorce II, kde znamená X₁ karboxylovou skupinu, převádí nejprve o sobě známým způsobem na reaktivní derivát, například působením halogenidu fosforu nebo síry, například fosfortrichloridem nebo fosfortribromidem, fosfopentachloridem nebo thionylchloridem na halogenid kyseliny nebo se převádí reakcí s odpovídajícím alkoholem na reaktivní ester, to znamená na ester se strukturou vazující elektrony, jako například na ester s fenolem thiofenolem, p-nitrofenolem nebo kyanmethylalkoholem, nebo se převádí na odpovídající amin působením reaktivního amidu, jako např. amidu odvozeného od imidazolu nebo 3,5-dimethylpyrazolu. Získaný reaktivní derivát se pak může o sobě známým způsobem působením amoniaku nebo odpovídajícího aminu obsahujícího alespoň jeden atom vodíku převádět na žádanou sloučeninu obecného vzorce I.

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



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



(IV),

kde Ph a X₁ mají shora uvedený význam, nebo s jejím funkčním derivátem.

Funkčními deriváty kyselin obecného vzorce IV jsou například deriváty kyselin obsahující například esterifikovanou nebo amidovanou karboxylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu ve formě anhydridu,

jako je nižší alkoxykarbonylová skupina, nebo halogenkarbonylová skupina, například chlorkarbylová nebo bromkarbonylová skupina. Jako příklady kyselin obecného vzorce IV a jejich funkčních derivátů se zvláště uvádějí: oxalylhalogenidy, jako je oxalylchlorid nebo oxalylbromid, tri(nižší alkoxy)octová kyselina ve formě diethylesteru a dihalogen(nižší alkoxy)octová kyselina ve formě nižšího alkylesteru, jako je tetraethylester oxalové kyseliny nebo diethylester dichloroxalové kyseliny.

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 je anhydrid kyseliny, například 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 nebo 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.

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

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

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 závisí 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. Farmaceutickými 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, celulóзовé přípravky 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 klišová forma, želatina, tragant, methylcelulóza a/nebo polyvinylpyrrolidon a/nebo popřípadě látky usnadňující rozpad, jako jsou shora uvedené škroby, dále karboxymethylové škroby, příčně sesíťovaný 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 celulóзовých 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 sorbi-

tol. 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 látka 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: jako 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 kapalným 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 přídatné 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 také 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 popsané pro dýchací cesty, jakož také hrubé pudry, které se podávají 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 ve hmotě sestávající z cukru, z arabské gumy nebo z tragantu a do nichž se mohou přidávat chuťové látky, jakož také pastilky, které obsahují aktivní látku v inertní hmotě, která 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 kg je asi 200 až asi 1200 mg.

Následující příklady způsobů podle vynálezu objasňují a nijak ho neomezují. Teploty se udávají ve °C.

Příklad 1

Do roztoku 0,2 g 6,7 dimethyl-3-methoxy-oxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu v 30 ml methanolu a 20 ml methylenchloridu se přidá 15 ml nasyceného methanolického roztoku amoniaku. Vypadlý N-(6,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxamid se odfiltruje, promyje se malým množstvím methanolu a usuší se; má teplotu tání 280 až 282 st. Celsia.

Příklad 2

Tablety obsahující 0,1 g N-(6,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxamidu se připraví tímto způsobem:

Složení pro 1000 tablet

N-(6,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxamid	100 g
laktóza	50 g
pšeničný škrob	73 g
koloidní kyselina křemičitá	13 g
stearát hořečnatý	2 g
mastek	12 g
voda	q. s.

N-(6,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxamid se smíchá s jedním 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 ve-

likosti ok asi 3 mm, suší se a suchý granulat 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.

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 N-(6,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)-oxamid	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 uzavřou.

Příklad 4

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

Složení

účinná látka například N-(6,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxamid	25 mg
laktóza nejjemněji mletá	25 mg

Příprava

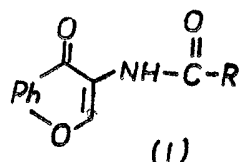
Účinná látka a laktóza se dokonale promísí. Získaný prášek se pak proseje a v podílech vždy 50 mg se plní do 1000 želatinyvých kapslí.

Příklad 5

Obdobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1, se získá z 6,7-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu, popřípadě z 6,7-dimethyl-3-chloroxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu a roztoku amoniaku N-(6,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxamid o teplotě tání 280 až 282 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

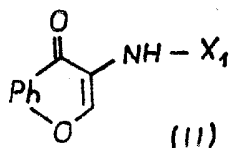
1. Způsob přípravy 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranových derivátů obecného vzorce I



kde znamená

Ph 1,2-fenylenovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R karboxyskupinu amidovanou primární aminoskupinou, ve volné formě nebo ve formě soli, vyznačený tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II



kde znamená

X1 karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy- nebo halogenkarbonylovou skupinu a

Ph má shora uvedený význam, skupina X1 solvolyzuje na skupinu vzorce



2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako funkčně obměněná karboxyskupina amonolyzuje nebo aminolyzuje na amidovanou oxaloskupinu alkanolem s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě esterifikovaná oxaloskupina nebo halogenoxalylová skupina.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená Ph alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku substituovanou 1,2-fenylenovou skupinou a X1 má význam uvedený výše.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, pro přípravu N-(6,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran-3-yl)oxamidu, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená Ph v poloze 4,5 methylovou skupinou disubstituovanou 1,2-fenylenovou skupinou a X1 má význam uvedený výše.