



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.: C 07 D 311/08  
C 07 D 405/00  
C 07 D 407/00

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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

**642 650**

⑳ Gesuchsnummer: 1569/83

⑦③ Inhaber:  
CIBA-GEIGY AG, Basel

⑥② Teilgesuch von: 10500/77

②② Anmeldungsdatum: 29.08.1977

③⑩ Priorität(en): 31.08.1976 LU 75688

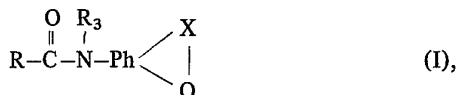
②④ Patent erteilt: 30.04.1984

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 30.04.1984

⑦② Erfinder:  
Dr. Pier Giorgio Ferrini, Binningen

⑤④ **Verfahren zur Herstellung neuer Benzopyranderivate.**

⑤⑦ Verfahren zur Herstellung neuer Benzopyranderivate der allgemeinen Formel



worin R gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder eine gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxymethylgruppe bedeutet, Ph die Gruppe R-CO-NR<sub>3</sub>- enthaltendes, gegebenenfalls zusätzlich substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe der Formel -CO-CR<sub>1</sub>=CR<sub>2</sub>- bedeutet, wobei die Carbonylgruppe an das Ringsauerstoffatom gebunden ist und in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, Acyl oder einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest oder gemeinsam 3- bis 5-gliedriges Niederalkylen bedeuten und R<sub>2</sub> auch gegebenenfalls veräthertes oder mit einer organischen Carbonsäure verestertes Hydroxy bedeutet, und R<sub>3</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform, indem man eine entsprechende Ausgangs Verbindung cyclisiert.

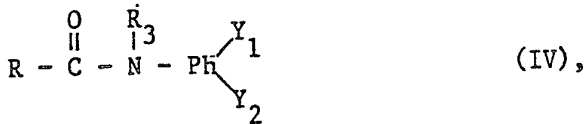
Die Verbindungen der Formel I weisen ausgeprägte antiallergische Aktivität auf.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Benzopyranderivate der allgemeinen Formel



worin R gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder eine gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxymethylgruppe bedeutet, Ph die Gruppe R-CO-NR<sub>3</sub>- enthaltendes, gegebenenfalls zusätzlich substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe der Formel -CO-CR<sub>1</sub>=CR<sub>2</sub>- bedeutet, wobei die Carbonylgruppe an das Ringsauerstoffatom gebunden ist und in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, Acyl oder einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest oder gemeinsam 3- bis 5gliedriges Niederalkylen bedeuten und R<sub>2</sub> auch gegebenenfalls veräthertes oder mit einer organischen Carbonsäure verestertes Hydroxy bedeutet, und R<sub>3</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, in freier Form oder in Salzform, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

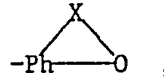


worin Y<sub>1</sub> Wasserstoff und Y<sub>2</sub> eine Gruppe -OCO-CR<sub>1</sub>=CR<sub>2</sub>-Y<sub>4</sub> bedeutet, Y<sub>4</sub> gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydroxy bedeutet, wobei, falls Y<sub>4</sub> Hydroxy bedeutet, eine Gruppe -O-CO-CR<sub>1</sub>=CR<sub>2</sub>-OH auch in der durch die Formel -O-CO-CHR<sub>1</sub>-C(O)-R<sub>2</sub> dargestellten tautomeren Oxoforn vorliegen kann und R, Ph, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die angegebenen Bedeutungen haben, oder ein Salz davon intramolekular cyclisiert und gegebenenfalls eine erhaltene salzbildende Verbindung in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R Carboxy, mit einem aliphatischen oder aromatischen Alkohol verestertes Carboxy oder gegebenenfalls durch mindestens einen gegebenenfalls substituierten oder eine Heteroatom aufweisenden aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Arylrest substituiertes Carbamyl oder Hydroxymethyl, durch einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder araliphatischen Alkohol verätherte oder mit einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure veresterte Hydroxymethylgruppe bedeutet, Ph die Gruppe R-CO-NR<sub>3</sub> enthaltendes, gegebenenfalls substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe -CO-CR<sub>1</sub>=CR<sub>2</sub>- bedeutet, wobei die Carbonylgruppe an das Ringsauerstoffatom gebunden ist und in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> auch gegebenenfalls mit einem Niederalkanol veräthertes oder mit einer Niederalkanocarbonsäure verestertes Hydroxy bedeuten kann, und R<sub>3</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, wobei als Substituenten von aromatischen oder heteroaromatischen Gruppen jeweils vor allem Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen,

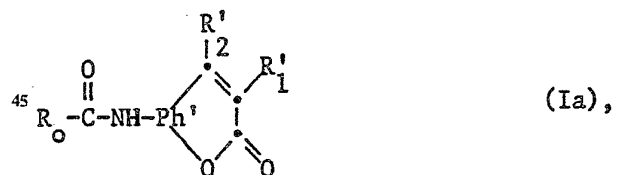
Hydroxy und Trifluormethyl in Betracht kommen, in freier Form oder in Salzform herstellt.

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



in der Ph und X die nachstehenden Bedeutungen haben, mono- oder durch Niederalkyl oder gegebenenfalls ein Heteroatom aufweisendes Niederalkylen disubstituiertes Carbamyl oder Hydroxymethyl, Niederalkoxymethyl, Phenylniederalkoxymethyl, Niederalkanoyloxymethyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzyloxymethyl bedeutet, Ph die Gruppe R-CO-NR<sub>3</sub>- enthaltendes, gegebenenfalls substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe -CO-CR<sub>1</sub>=CR<sub>2</sub>- bedeutet, wobei die Carbonylgruppe an das Ringsauerstoffatom gebunden ist und in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> 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 6gliedriges, ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom aufweisendes Heteroaryl oder gemeinsam Tri-, Tetra- oder Pentamethylen darstellen und R<sub>2</sub> auch gegebenenfalls mit einem Niederalkanol veräthertes oder mit einer Niederalkanocarbonsäure verestertes Hydroxy bedeuten kann, und R<sub>3</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, wobei als Substituenten von Phenyl, Phenol, 1,2-Phenylen Ph und Heteroaryl Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Hydroxy und Trifluormethyl in Betracht kommen, in freier Form oder in Salzform, herstellt.

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

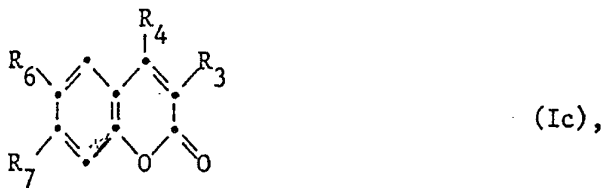


worin jeweils R<sub>0</sub> Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, im Phenylteil gegebenenfalls wie nachstehend angegeben substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl oder gegebenenfalls durch Niederalkyl mono- oder disubstituiertes oder durch Tetra- oder Pentamethylen bzw. 3-Oxa-, 3-Aza- oder 3-Thiapentamethylen disubstituiertes Carbamyl oder Hydroxymethyl oder Niederalkoxymethyl, wie Methoxymethyl bedeutet, Ph' die Gruppe R<sub>0</sub>-CO-NH- enthaltendes, zusätzliches gegebenenfalls wie nachstehend angegeben, substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, R'<sub>1</sub> und R'<sub>2</sub> gemeinsam Tri-, Tetra- oder Pentamethylen bedeuten oder R'<sub>1</sub> Wasserstoff, Niederalkanoyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Niederalkyl oder gegebenenfalls, wie nachstehend angegeben substituiertes Phenyl oder Pyridyl bedeutet und R'<sub>2</sub> eine der für R'<sub>1</sub> angegebenen Bedeutungen hat oder Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy, bedeutet, wobei als Substituenten von substituiertem Phenylniederalkoxycarbonyl R<sub>0</sub>, zusätzlich substituiertem 1,2-Phenylen Ph' und von substituiertem Phenyl und Pyridyl R'<sub>1</sub> und/oder R'<sub>2</sub> Niederalkyl, Niederalkoxy,

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

5. Verfahren nach Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, worin  $R_0$  Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl mit bis zu 5 C-Atomen oder  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Phenylniederalkoxycarbonyl mit bis zu 11 C-Atomen oder 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, 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, in freier Form oder in Salzform herstellt.

6. 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  $R'_0-CO-NH-$ , in der  $R'_0$  Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl mit bis zu 5 C-Atomen darstellt und der andere Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 C-Atomen darstellt, und  $R_3$  und  $R_4$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 C-Atomen bedeuten, in freier Form oder in Salzform, herstellt.

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

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

9. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 7-Hydroxyacetamido-4-methyl-cumarin herstellt.

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



worin R gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder eine gegebenenfalls verätherte oder veresterte Hydroxymethylgruppe bedeutet, Ph die Gruppe  $R-CO-NR_3-$  enthaltendes, gegebenenfalls zusätzlich substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe der Formel  $-CO-CR_1=CR_2-$  bedeutet, wobei die Carbonylgruppe an das Ringsauerstoffatom gebunden ist und in der  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Acyl oder einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Heteroarylrest oder gemeinsam 3- bis 5gliedriges 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 gegebe-

nenfalls substituierten aliphatischen oder aromatischen Alkohol verestertes Carboxy.

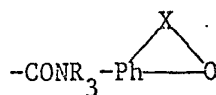
Ein aliphatischer Alkohol ist ein Alkohol, dessen mit der Hydroxygruppe verbundenes C-Atom nicht Glied eines aromatischen Systems ist, beispielsweise ein gegebenenfalls durch gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl, z.B. gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Pyridyl, substituierter aliphatischer Alkohol, als welcher z.B. ein Niederalkanol in Betracht kommt, oder ein cycloaliphatischer Alkohol, z.B. ein 5- bis 8gliedriges 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  $\alpha$ - und  $\beta$ -Phenylniederalkoxycarbonyl, wobei als gegebenenfalls substituiertes Phenyl und als Niederalkoxy insbesondere die nachstehend genannten in Betracht kommen, z.B. Benzyl-,  $\alpha$ - und  $\beta$ -Phenäthoxycarbonyl, und 5- bis 8gliedriges 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: Phenoxy-, Tolyloxy-, Anisyl-, und Chlorphenoxycarbonyl, sowie 2-, 3-, 4-Pyridylloxycarbonyl.

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

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

Ein gegebenenfalls substituierter Arylrest ist beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Naphthyl oder gegebenenfalls wie nachstehend angegeben und/oder an zwei benachbarten Ringatome durch eine Gruppe  $-OX-$  der angegebenen Bedeutung substituiertes Phenyl. Durch einen solchen Rest substituierte Carbamylgruppen sind beispielsweise N-Phenyl-, N-Tolyl-, N-Anisyl-, N-Chlorphenyl- und N-Naphthylcarbamyl sowie Gruppen der Formel



zu nennen.

Die Gruppe R-CO-NR<sub>3</sub>- enthaltendes 1,2-Phenylen Ph kann ausser dieser Gruppe noch mindestens einen, z.B. einen oder zwei, weitere Substituenten, als welche beispielsweise Niederkalkyl, wie die nachstehend genannten, z.B. Methyl, Niederkalkoxy, 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 Niederkalkoyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzoyl, beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Benzoyl.

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

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

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

Ein gegebenenfalls substituiertes Kohlenwasserstoffrest ist beispielsweise ein gegebenenfalls substituiertes aliphatisches Kohlenwasserstoffrest.

3- bis 5gliedriges Niederkalkylen 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 substituiertes aliphatisches Kohlenwasserstoffrest, z.B. Niederkalkylrest, ein cycloaliphatisches Kohlenwasserstoffrest, wie Adamantyl oder monocyclisches 5- bis 8gliedriges 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 substituiertes 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 6gliedriger, 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 Niederkalkyl, Niederkalkoxy 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 Niederkalkyl, Niederkalkoxy 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.

Niederkalkyl 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.

Niederkalkoxy sowie solches in Niederkalkoxycarbonyl 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.

Niederkalkoxyloxy sowie solches in Niederkalkoxyloxy 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.

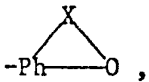
Salze von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R, R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> für Carboxy steht, sind Salze mit Basen, in erster Linie entsprechende pharmazeutisch verwendbare Salze, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, ferner Ammoniumsalze mit Ammoniak oder Aminen, wie Niederkalkyl- oder Hydroxyniederkalkylaminen, 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 Dosisbereich ab etwa 1 mg/kg i.v. anhand der durch IgG-Antikörper induzierten Bronchokonstriktion des Meerschweinchens zeigen lässt. Die Verbindungen der Formel I sind deshalb als Hemmer von allergischen Reaktionen, z.B. in der Behandlung und Prophylaxe von allergischen Erkrankungen, wie Asthma, sowohl extrinsic als auch intrinsic Asthma, oder anderen allergischen Erkrankungen, wie Heufieber, Konjunktivitis, Urticaria und Ekzeme verwendbar.

Die Erfindung betrifft in erster Linie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R Carboxy, mit einem aliphatischen oder aromatischen Alkohol verestertes Carboxy oder gegebenenfalls durch mindestens einen gegebenenfalls substituierten oder ein Heteroatom aufweisenden aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituierten Arylrest substituiertes Carbamyl oder Hydroxymethyl, durch einen gegebene-

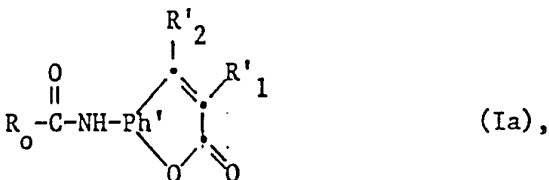
nenfalls substituierten aliphatischen oder araliphatischen Alkohol verätherte oder mit einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure veresterte Hydroxymethylgruppe bedeutet, Ph die Gruppe R-CO-NR<sub>3</sub>- enthaltendes, gegebenenfalls substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe -CO-CR<sub>1</sub>=CR<sub>2</sub>- bedeutet, wobei die Carbonylgruppe an das Ringsauerstoffatom gebunden ist und in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> auch gegebenenfalls mit einem Niederalkanol veräthertes oder mit einer Niederalkancarbonsäure verestertes Hydroxy bedeuten kann, und R<sub>3</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, wobei als Substituenten von aromatischen oder heteroaromatischen Gruppen jeweils vor allem Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor, Hydroxy und Trifluormethyl in Betracht kommen, in freier Form oder in Salzform.

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



in der Ph und X die nachstehenden Bedeutungen haben, mono- oder durch Niederalkyl oder gegebenenfalls ein Heteroatom aufweisendes Niederalkylen disubstituiertes Carbonyl oder Hydroxymethyl, Niederalkoxymethyl, Phenylniederalkoxymethyl, Niederalkanoyloxymethyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzoyloxymethyl bedeutet, Ph die Gruppe R-CO-NR<sub>3</sub>- enthaltendes, gegebenenfalls substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, X eine Gruppe -CO-CR<sub>1</sub>=CR<sub>2</sub>- bedeutet, wobei die Carbonylgruppe an das Ringsauerstoffatom gebunden ist und in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> 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 6gliedriges, ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom aufweisendes Heteroaryl oder gemeinsam Tri-, Tetra- oder Pentamethylen darstellen und R<sub>2</sub> auch gegebenenfalls mit einem Niederalkanol, wie Methanol, veräthertes oder mit einer Niederalkancarbonsäure, wie Essigsäure, verestertes Hydroxy bedeuten kann, und R<sub>3</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, wobei als Substituenten von Phenyl, Phenol, 1,2-Phenylen Ph und Heteroaryl Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor, Hydroxy und Trifluormethyl in Betracht kommen, in freier Form oder in Salzform.

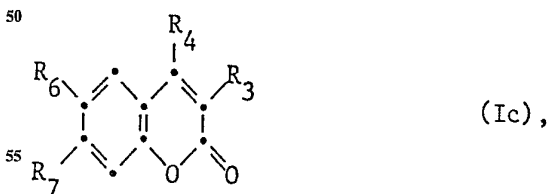
Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



worin jeweils R<sub>0</sub> Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, wie Methoxy- oder Äthoxycarbonyl, im Phenylteil gegebenenfalls wie nachstehend angegeben substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl, wie Benzoyloxycarbonyl, oder gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl oder Äthyl, mono- oder disubstituiertes oder durch Tetra- oder Pentamethylen bzw. 3-Oxa-, 3-Aza- oder 3-Thiapentamethylen disubstituiertes Carbonyl oder Hydroxymethyl oder Niederalkoxymethyl, wie Methyloxymethyl, bedeutet, Ph' die Gruppe R<sub>0</sub>-CO-NH- enthaltendes, zusätzliches gegebenenfalls wie nachstehend angegeben, substituiertes 1,2-Phenylen bedeutet, R'<sub>1</sub> und R'<sub>2</sub> gemeinsam Tri-, Tetra- oder Pentamethylen bedeuten oder R'<sub>1</sub> 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'<sub>2</sub> eine der für R'<sub>1</sub> angegebenen Bedeutungen hat oder Hydroxy, Niederalkoxy, wie Methoxy, oder Niederalkanoyloxy, wie Acetoxy, bedeutet, wobei als Substituenten von substituiertem Phenylniederalkoxycarbonyl R<sub>0</sub>, zusätzlich substituiertem 1,2-Phenylen Ph' und von substituiertem Phenyl und Pyridyl R'<sub>1</sub> und/oder R'<sub>2</sub> 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<sub>0</sub> Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl mit bis zu 5 C-Atomen, wie Methoxy- oder Äthoxycarbonyl, oder α- oder β-Phenylniederalkoxycarbonyl mit bis zu 11 C-Atomen oder Hydroxymethyl bedeutet, Ph' die, beispielsweise in 4- oder 5-Stellung gebundene, Gruppe R<sub>0</sub>-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'<sub>1</sub> Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederalkanoyl mit jeweils bis zu 4 C-Atomen, wie Methyl oder Acetyl, Phenyl oder Pyridyl ist, und R'<sub>2</sub> eine der für R'<sub>1</sub> angegebenen Bedeutungen hat oder Hydroxy oder Niederalkoxy mit bis zu 4 C-Atomen, wie Methoxy, bedeutet, andererseits Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin R<sub>0</sub> und Ph' die vorstehenden Bedeutungen haben und R'<sub>1</sub> und R'<sub>2</sub> 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<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> eine Gruppe der Formel R'<sub>0</sub>-CO-NH-, in der R'<sub>0</sub> Carboxy oder in zweiter Linie Niederalkoxycarbonyl mit bis zu 5 C-Atomen, wie Methoxy- oder Äthoxycarbonyl, darstellt und der andere Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 C-Atomen darstellt, und R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl mit bis zu 4 C-Atomen, wie Methyl, bedeuten, in freier Form oder in Salzform.

Die neuen Verbindungen werden hergestellt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel



tisierung des intermediär gebildeten Ammoniumsalzes, z.B. durch azeotrope Destillation mit Benzol oder Toluol oder trockenes Erhitzen, in eine amidierete Carboxylgruppe R überführt werden.

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

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

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

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

In einer erfindungsgemäss erhältlichen Verbindung kann man weiterhin gegebenenfalls veresterte oder verätherte Hydroxygruppen R<sub>2</sub> ineinander umwandeln.

So kann man beispielsweise eine freie Hydroxylgruppe R<sub>2</sub> durch Umsetzung mit einer vorzugsweise funktionell abgewandelten Carbonsäure, wie Niederalkancarbonsäure, z.B. Essigsäure, zu einer mit einer Carbonsäure veresterten Hydroxygruppe R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> verestern oder durch Umsetzung mit einem Verätherungsmittel, z.B. mit einem Niederkalkylierungsmittel, zu einer verätherten Hydroxygruppe, z.B. einer Niederkalkoxygruppe, R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub>, 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 Niederkalkylchloride, -jodide, -bromide, z.B. Methyljodid, Diniederkalkylsulfate, z.B. Dimethyl- oder Diäthylsulfat oder Methylfluorsulfonat, Niederkalkylsulfonate, wie Niederkalkyl-, 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,  $\alpha$ -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 Niederkalkylhalogenides 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 R<sub>2</sub> 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.

Ferner kann man in einer erfindungsgemäss erhältlichen Verbindung Acyl R<sub>2</sub> und/oder vor allem R<sub>1</sub> durch Wasserstoff ersetzen. So kann man eine Carboxygruppe R<sub>2</sub> und/oder vor allem R<sub>1</sub> in üblicher Weise, z.B. thermisch, decarboxylieren oder die Acylgruppe R<sub>1</sub> einer Carbonsäure in üblicher Weise, wie durch Einwirkung basischer Mittel, wie von Alkalien, z.B. von verdünnter Natronlauge oder vor allem Sodalösung, vorzugsweise von etwa 5%iger Sodalösung, abspalten.

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 Unter-

schiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Isomeren, Diastereomeren oder Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen, oder durch Umsetzen eines sauren Endstoffes mit einer mit der racemischen Säure Salze bildenden optisch aktiven Base und Trennung der auf diese Weise erhaltenen Salze, z.B. 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 R, R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> für Carboxy steht, können in an sich bekannter Weise in Salze überführt werden, u.a. durch Behandeln mit einer Base oder mit einem geeigneten Salz einer Carbonsäure, üblicherweise in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels.

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

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

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

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden 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 Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel IV können hergestellt werden, indem man in einer Verbindung der Formel



worin R'' von RCONR<sub>3</sub>- verschiedenem Acylamino, Nitro oder Amino ist und R, Ph, Y<sub>1</sub> und Y<sub>2</sub> die angegebenen Bedeutungen haben, Acylamino R'' durch übliche Hydrolyse in -NHR<sub>3</sub> oder Nitro R'' durch übliche Nitroreduktion in Amino überführt, gegebenenfalls niederalkyliert und -NHR<sub>3</sub> in üblicher Weise, z.B. durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel R-CO-Hal, worin R die angegebene Bedeutung hat und Hal Chlor oder Brom ist, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, wie einer tertiären organischen Stickstoffbase, z.B. von Pyridin oder Triäthylamin, zu der gewünschten Gruppe der Formel RCO- acyliert. Nitroverbindungen (IV') reduziert man z.B. mit Natriumdithionit oder mit Eisen und Salzsäure bzw. mit Zink und Essigsäure. Entsprechende, einen von der Gruppe der

Formel RCONR<sub>3</sub>- verschiedenen Acylamino-est aufweisende Acylaminoverbindungen werden z.B. wie in Gegenwart eines sauren oder basischen Mittels, z.B. von Salz- oder Schwefelsäure oder von Natron- oder Kalilauge, hydrolysiert.

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 Aerosol- oder Sprayform oder in Dosis-einheitenformen, 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, Tragant, 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. Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-Resistenten Überzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol und/oder Titandioxid enthalten. Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere, oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabi-

lisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

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

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Äthyloleat oder Triglyceride, verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten. Inhalationspräparate für die Behandlung der Atemwege durch nasale oder buccale Verabreichung sind z.B. Aerosole oder Sprays, welche den pharmakologischen Wirkstoff in Form eines Puders oder in Form von Tropfen einer Lösung oder Suspension verteilen können. Präparate mit 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 Cremen, die eine flüssige oder semifeste Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion enthalten, und Salben (wobei solche vorzugsweise ein Konservierungsmittel enthalten), für die Behandlung der Augen Augentropfen, welche die aktive Verbindung in wässriger oder öliger Lösung enthalten und Augensalben, die vorzugsweise in steriler Form hergestellt werden, für die Behandlung der Nase Puder, Aerosole und Sprays (ähnlich den oben beschriebenen für die Behandlung der Atemwege), sowie grobe Puder, die durch schnelles Inhalieren durch die Nasenlöcher verabreicht werden, und Nasentropfen, welche die aktive Verbindung in wässriger oder öliger Lösung enthalten, oder für die lokale Behandlung des Mundes Lutschbonbons, welche die aktive Verbindung in einer im allgemeinen aus Zucker und Gummiarabikum oder 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

5 5,8 g m-Methoxyoxalylaminophenol werden in 50 ml einer 33%igen Lösung von Bromwasserstoff in Essigsäure suspendiert. Dazu tropft man innerhalb von 5 Minuten 4,6 g Acetessigsäureäthylester. Nach Abklingen der schwach exothermen Reaktion rührt man 5 1/2 Stunden bei Raumtemperatur und 10 1 1/2 Stunden bei 30–40° nach. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen, abgenutscht und mit kaltem Wasser nachgewaschen. Man erhält das 7-Methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin vom Fp. 248–251°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

15 5,45 g m-Aminophenol werden bei 55° in 40 ml Essigester gelöst. Bei 40° werden rasch 8 g Oxalsäuremonomethylesterchlorid zugetropft, wobei die Innentemperatur bis auf 60° ansteigt. Man lässt 5 Minuten am Rückfluss sieden und 20 3 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren, nutscht ab und suspendiert in 2n-Salzsäure. Nach 45 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird erneut abgenutscht und im Vakuum getrocknet. Man erhält das m-Methoxyoxalylaminophenol vom Fp. 228–230°.

#### Beispiel 2

25 12,3 g 4-Methyl-7-oxaloamino-cumarin werden in 500 ml Methanol suspendiert. Dazu gibt man 7,5 g Triäthanolamin und kocht, bis eine klare Lösung entsteht. Diese wird im Vakuum eingeeengt. Das ausgefallene Triäthanolammonium- 30 salz von 4-Methyl-7-oxaloamino-cumarin schmilzt bei 141–142,5°.

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

#### Beispiel 3

In analoger Weise wie in Beispiel 1–2 beschrieben erhält man:

40 4,6-Dimethyl-7-methoxyoxalylamino-cumarin, Fp. 222–225°,  
4-Methyl-7-oxaloamino-cumarin Natriumsalz, Fp. 236–238°,  
8-Methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin, Fp. über 300°,  
7-Methoxyoxalylamino-3-phenyl-cumarin, Fp. 250–252°,  
45 6-Methoxyoxalylamino-cumarin, Fp. 239–241°,  
7-Äthoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin, Fp. 218–220°,  
7-Methoxyoxalylamino-3-phenyl-cumarin, Fp. 250–252°,  
N-Äthyl-7-methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin,  
Fp. 136–138°,  
50 N-Äthyl-7-oxaloamino-4-methyl-cumarin, Fp. 142°,  
N-Methyl-7-methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin,  
Fp. 164–165°,  
N-Methyl-7-oxaloamino-4-methyl-cumarin, Fp. 162–164°,  
8-Methoxyoxalylamino-7-methoxy-4-methyl-cumarin,  
55 Fp. 228–229°,  
8-Oxaloamino-7-methoxy-4-methyl-cumarin, Fp. 221–222°,  
6-Methoxyoxalylamino-7-hydroxy-4-methyl-cumarin,  
Fp. über 270°,  
6-Oxaloamino-7-hydroxy-4-methyl-cumarin, Fp. über 270°,  
60 4,6-Dimethyl-7-oxaloamino-cumarin, Fp. 250–251°,  
7-Oxaloamino-4-methylcumarin, Fp. 236–238°,  
7-Hydroxyacetamido-4-methyl-cumarin, Fp. 253–254°,  
4-Methyl-7-oxaloaminocumarin, Fr. 236–238°,  
6-Methoxyoxalylamino-3-(2-pyridyl)-cumarin,  
65 Fp. 240–242°,  
6-Oxaloamino-3-(2-pyridyl)-cumarin, Fp. 240° (Zers.),  
8-Methoxyoxalylamino-cumarin, Fr. 222–223°,  
6-Hydroxy-4-methyl-5-oxaloamino-cumarin, Fp. 221–222°.

7-Oxaloaminocumarin, Fr. 249° (Zers.),  
 Triäthanolammoniumsalz von 4-Methyl-7-oxalylamino-  
 cumarin, Fp. 141–142,2°,  
 Diäthanolammoniumsalz von 4-Methyl-7-oxalylamino-  
 cumarin, Fp. 197–199°,  
 Monoäthanolammoniumsalz von 4-Methyl-7-oxalylamino-  
 cumarin, Fp. 206–208°,  
 7-Hydroxyacetamido-3-phenyl-cumarin, Fp. 232–234°,  
 7-Methoxy-8-methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin,  
 Fp. 216°,  
 4-Methyl-7-methoxy-8-oxaloamino-cumarin, Fp. 221–222°,  
 4-Methyl-7-acetoxyacetyl-amino-cumarin, Fp. 266–268°,  
 3-Äthoxycarbonyl-4-hydroxy-7-methoxyoxalylamino-  
 cumarin, Fp. über 248°,  
 3-Acetyl-7-methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin,  
 3-Carboxy-7-methoxyoxalylamino-4-methyl-cumarin.

#### Anwendungsbeispiele

##### Präparat 1

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

#### Zusammensetzung (für 1000 Tabletten)

7-Oxaloamino-4-methyl-cumarin	100 g
Lactose	50 g
Weizenstärke	73 g
Kolloidale Kieselsäure	13 g
Magnesiumstearat	2 g
Talk	12 g
Wasser	q.s.

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

In analoger Weise können auch Tabletten enthaltend  
 jeweils 100 mg einer der in den Beispielen 1–3 genannten Ver-  
 bindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden.

##### Präparat 2

Eine zur Inhalation geeignete, etwa 2%ige wässrige Lösung  
 eines in freier Form oder in Form des Natriumsalzes wasser-  
 löslichen Wirkstoffes kann z.B. in folgender Zusammenset-  
 zung hergestellt werden:

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

##### Herstellung

Der Wirkstoff wird unter Zusatz der äquimolekularen  
 Menge 2n-Natronlauge in frisch destilliertem Wasser gelöst.  
 Dann wird der Stabilisator und das Konservierungsmittel

hinzugegeben. Nach vollständiger Auflösung aller Kompo-  
 nenten wird die erhaltene Lösung auf 100 ml aufgefüllt, in  
 Fläschchen abgefüllt und diese gasdicht verschlossen.

In analoger Weise können auch 2%ige Inhalationslö-  
 sungen, enthaltend eine der in den Beispielen genannten Ziel-  
 verbindungen als Wirkstoff, hergestellt werden.

##### Präparat 3

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

#### Zusammensetzung

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

##### Herstellung

Der Wirkstoff wird in frisch destilliertem Wasser gelöst.  
 Dann wird der Stabilisator und das Konservierungsmittel  
 hinzugegeben. Nach vollständiger Auflösung aller Kompo-  
 nenten wird die erhaltene Lösung auf 100 ml aufgefüllt, in  
 Fläschchen abgefüllt und diese gasdicht verschlossen.

In analoger Weise können auch 2%ige Inhalationslö-  
 sungen enthaltend eine andere Zielverbindung der Beispiele  
 1–3 als Zielverbindungen hergestellt werden.

##### Präparat 4

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

#### Zusammensetzung

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

##### Herstellung

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

In analoger Weise können auch Insufflationskapseln ent-  
 haltend jeweils eine Zielverbindung gemäss einem der Bei-  
 spiele hergestellt werden.

##### Präparat 5

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

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

##### Herstellung

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

In analoger Weise können auch Insufflationskapseln ent-  
 haltend jeweils eine andere Zielverbindung gemäss einem der  
 Beispiele 1–3 hergestellt werden.